Oana Andreia Coman

FARMACOLOGIE PENTRU STOMATOLOGIE

ALL

Scanned with OKEN Scanner

Redactare: farm. Vlad Tudosie
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Design copertă: Oana Bădică

FARMACOLOGIE PENTRU STOMATOLOGIE
Oana Andreia Coman, Liliana Stanciu, Isabel Ghiță, Mihnea Costescu
Copyright © 2025 Editura **ALL**
Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Farmacologie pentru stomatologie / prof. univ. dr. Oana Andreia Coman, șef lucrări dr. Liliana Stanciu, conf. univ. dr. Isabel Ghiță, șef lucrări dr. Mihnea Costescu. – București : Editura ALL, 2025
Conține bibliografie
Index
ISBN 978-606-587-627-9

I. Coman, Oana Andreia
II. Stanciu, Liliana
III. Ghiță, Isabel
IV. Costescu, Mihnea

615
616.3

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.
www.all.ro **/editura.all** **@edituraall**

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOLOGIE PENTRU STOMATOLOGIE

Prof. univ. dr. Oana Andreia Coman (Coordonator)
Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Dermatovenerologie

Șef lucrări dr. Liliana Stanciu
Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Medicină internă

Conf. univ. dr. Isabel Ghiță
Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică

Șef lucrări dr. Mihnea Costescu
Doctor în Științe Medicale
Medic primar Farmacologie clinică
Medic primar Medicină legală
Licențiat în Farmacie

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 9

Introducere 11

1. FARMACOLOGIA GENERALĂ (Dr. Oana Andreia Coman) 13
1.1. Farmacocinetica generală 13
1.2. Farmacodinamia generală 20
1.3. Farmacotoxicologia generală 26

2. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV (Dr. Oana Andreia Coman) 39
2.1. Sistemul colinergic 41
2.2. Sistemul adrenergic 53

3. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 65
3.1. Anestezicele generale (Dr. Oana Andreia Coman) 65
3.2. Anestezicele locale (Dr. Mihnea Costescu) 71
3.3. Sedativele, hipnoticele și anxioliticele (Dr. Oana Andreia Coman) 84
3.4. Stimulantele psihomotorii (Dr. Mihnea Costescu) 92
3.5. Anticonvulsivantele (Dr. Oana Andreia Coman) 94
3.6. Antiparkinsonienele (Dr. Oana Andreia Coman) 99
3.7. Miorelaxantele centrale (Dr. Oana Andreia Coman) 101
3.8. Antipsihoticele (Dr. Oana Andreia Coman) 103
3.9. Antidepresivele (Dr. Oana Andreia Coman) 107
3.10. Analgezicele opioide și antagoniștii (Dr. Oana Andreia Coman) 110

4. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID ȘI A FUNCȚIEI HORMONALE (Dr. Oana Andreia Coman) 118
4.1. Histamina și antihistaminicele 118
4.2. Influențarea farmacologică a sistemului serotoninergic 121
4.3. Hormonii corticosuprarenalieni 122
4.4. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul 128
4.5. Hormonii tiroidieni și antitiroidienele 131
4.6. Hormonii sexuali 132
4.7. Prolactina și bromocriptina 134

Scanned with OKEN Scanner

5. ANALGEZICELE, ANTIPIRETICELE ȘI ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE (Dr. Oana Andreia Coman) 136
5.1. Salicilații 140
5.2. Derivații de paraaminofenol 142
5.3. Derivații de pirazolon 142
5.4. Acizii indolacetici și analogii 144
5.5. Acizii arilalifatici 144
5.6. Fenamații 145
5.7. Oxicamii 145
5.8. Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2 146

6. MEDICAȚIA METABOLICĂ (Dr. Oana Andreia Coman) 148
6.1. Calciul și fosfații 148
6.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase 149
6.3. Fluorul 152
6.4. Medicația osteoporozei 154

7. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL (Dr. Oana Andreia Coman) 157
7.1. Ocitocicele 157
7.2. Tocoliticele 158

8. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR (Dr. Liliana Stanciu) 160
8.1. Medicația insuficienței cardiace 160
8.2. Antiaritmicele 169
8.3. Antianginoasele 177
8.4. Antihipertensivele 182
8.5. Medicația vasoactivă 198
8.6. Medicația antimigrenoasă 202

9. DIURETICELE (Dr. Liliana Stanciu) 205
9.1. Tiazidele și compușii asemănători 207
9.2. Diureticele de ansă 207
9.3. Diureticele antialdosteronice 208
9.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice 209
9.5 Diureticele osmotice 209
9.6. Antagoniștii receptorilor pentru vasopresină 209

10. MEDICAȚIA HIPOLIPIDEMIANTĂ (Dr. Liliana Stanciu) 212

11. MEDICAȚIA SÂNGELUI (Dr. Oana Andreia Coman) 216
11.1. Antianemicele 216
1.2. Stimulentele hematopoiezei 219
11.3. Antitromboticele 220
11.4. Hemostaticele 228

Scanned with OKEN Scanner

12. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR (Dr. Liliana Stanciu) 232
12.1. Medicația antiastmatică 232
12.2. Medicamentele antitusive 245
12.3. Medicamentele expectorante 246

13. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV (Dr. Oana Andreia Coman) 250
13.1. Antiulceroasele 250
13.2. Antivomitivele 257
13.3. Medicația antidiareică 259

14. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE 261
14.1. Chimioterapicele antibacteriene (Dr. Isabel Ghiță și dr. Oana Andreia Coman) 261
14.2. Chimioterapicele antifungice (Dr. Oana Andreia Coman) 304
14.3. Chimioterapicele antivirale (Dr. Oana Andreia Coman) 308
14.4. Chimioterapicele active in amebiază, tricomoniază și giardioză (Dr. Oana Andreia Coman) 311

15. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE ȘI IMUNODEPRESIVELE (Dr. Liliana Stanciu) 313
15.1. Chimioterapicele anticanceroase 313
15.2. Medicamentele imunodepresive 341

16. DEZINFECTANTELE, ANTISEPTICELE ȘI STERILIZANTELE (Dr. Oana Andreia Coman) 347

17. ASPECTE LEGISLATIVE PRIVIND RESPONSABILITATEA MEDICALĂ LA ADMINISTRAREA DE MEDICAMENTE ÎN STOMATOLOGIE (Dr. Costescu Mihnea) 354

Bibliografie 359

Index 361

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

Lucrarea ***Farmacologie pentru stomatologie*** este adresată îndeosebi studenților Facultății de Stomatologie, ai altor facultăți sau colegii de profil și, nu în ultimul rând, medicilor stomatologi.

În elaborarea acesteia, autorii au avut în vedere în primul rând prezentarea noțiunilor de bază în farmacologie – noțiuni de farmacocinetică, farmacodinamie și farmacotoxicologie, a principalelor clase de substanțe medicamentoase, a indicațiilor, reacțiilor adverse și contraindicațiilor acestora. S-a urmărit însă și abordarea acestor noțiuni în funcție de specificul activității medicale desfășurate în domeniul stomatologiei. Întrucât în stomatologie se utilizează preponderent unele categorii de medicamente – anestezice locale și generale, analgezice, antiinflamatoare, fluoruri, antibiotice, antivirale, antifungice, antiseptice și dezinfectante – s-a realizat o prezentare țintită a particularităților farmacologice ale acestora. De asemenea, sunt prezente noțiuni despre formele farmaceutice și modalitățile de aplicare a acestora la nivelul mucoasei bucale, precum și informații succinte despre utilizarea în practică a toxinei botulinice. Deoarece la nivelul cavității bucale se întâlnesc adesea reacții adverse produse de o serie de medicamente administrate cronic, s-a avut în vedere menționarea acestora, astfel încât viitorul practician să le cunoască, să le poată identifica și eventual trata.

Prezenta lucrare poate veni și în sprijinul medicilor stomatologi, îndeosebi al tinerilor practicieni, constituind o reală sursă de informație în probleme legate de utilizarea medicamentelor în stomatologie. Întrucât stomatologul tratează adesea pacienți care primesc medicație cronică pentru diverse afecțiuni, s-a avut în vedere descrierea posibilelor interacțiuni medicamentoase cu tratamentele stomatologice, dar și a măsurilor de precauție necesare în astfel de situații.

În acest sens, este abordată pe larg medicația antiosteoporotică, cu accent asupra bifosfonaților și Denosumab-ului, ce reprezintă clasele de antiosteoporotice cel mai frecvent utilizate în prezent. Am considerat utilă prezentarea acestui tip de medicație deoarece, în administrare îndelungată, poate determina ca reacție adversă osteonecroza de mandibulă sau maxilar. Această complicație severă nu are în prezent o terapie standardizată eficientă, deci necesită o abordare profilactică de către medicul stomatolog. În plus, din cauza numărului mare de pacienți care sunt tratați în prezent cu această medicație, apar probleme îndeosebi în implantologie.

Nu în ultimul rând, medicul stomatolog se confruntă cu urgențe medicale. Din aceste considerente, este necesară cunoașterea și înțelegerea acțiunii medicamentelor asupra organismului ca un întreg, astfel încât să se poată aplica tratamentul cel mai eficient în situația clinică apărută.

Înțelegerea farmacologiei este esențială în stomatologie, nu doar pentru a prescrie medicamente în condiții de siguranță, dar și pentru a lua decizii clinice corecte, în cunoștință de cauză, care pot afecta direct sănătatea pacienților.

Având în vedere multiplele provocări care se află în fața medicului practician, atât generalist cât și stomatolog, legate de actul medical și de posibilele sale implicații medico-legale, la finalul acestei lucrări s-a introdus un capitol special ce tratează unele aspecte legislative privind responsabilitatea medicală la administrarea de medicamente în stomatologie.

Autorii speră ca această nouă carte să constituie un sprijin real în aprofundarea cunoștințelor de farmacologie de către studenții și medicii stomatologi.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Introducere

Farmacologia este știința care studiază medicamentul (*farmakon* în greacă), respectiv originea, structura chimică, farmacocinetica, mecanismul de acțiune, utilizarea sa în terapeutică, în același timp cu reacțiile adverse pe care acesta le poate produce asupra organismului.

Un medicament este, în general, o substanță utilizată pentru tratamentul, profilaxia sau diagnosticul unor boli.

Efectele unei anumite substanțe exogene pot varia de la nivel molecular până la nivel de organism, ca un întreg. Efectele sale benefice, dar și cele adverse sau nedorite apar, în general, la doze terapeutice. În caz de supradozaj, sau la pacienții care nu pot elimina corespunzător medicamentul, pot apărea efecte toxice.

În farmacologie se regăsesc 4 tipuri de denumiri utilizate pentru medicamente.

- denumirea chimică,
- denumirea comună internațională,
- denumirea comercială,
- denumirea oficinală.

Denumirea chimică este denumirea stabilită după structura chimică a substanței. Adesea este foarte complicată și de aceea nu se utilizează în mod curent.

Denumirea comună internațională (prescurtat **DCI**) este o denumire valabilă în toate țările, fiind stabilită de către OMS. Nu constituie drept de proprietate.

Denumirea comercială este denumirea înscrisă pe ambalaj – pe fiolă, flacon, cutie. Practic este denumirea sub care medicamentul se comercializează.

De menționat că medicamentul face obiectul drepturilor de proprietate intelectuală și industrială. Ca urmare nu poate fi reprodus de altă firmă, iar prima denumire comercială pentu o moleculă nou apărută trebuie să fie diferită de DCI.

Denumirea comercială se regăsește în 2 variante:

- ca denumire originală – în cazul medicamentelor originale numite și medicamente patentate (medicamente nou apărute).
- ca denumire generică – atunci când aparține unui medicament generic.

Medicamentul generic este un medicament reprodus de o altă firmă decât cea care a realizat preparatul original (după o perioadă relativ lungă de timp, de aproximativ 10 ani). Acesta trebuie să aibă aceeași substanță medicamentoasă, să se

realizeze în aceeași formă farmaceutică și să aibă aceeași cantitate (doză) per formă farmaceutică ca și produsul original. În plus, producătorul trebuie să demonstreze prin studii de bioechivalență că produsul generic realizează la om aceeași concentrație sanguină pentru aceeași perioadă de timp ca și produsul original.

Practic, denumirea medicamentelor generice trebuie să fie diferită de cea a produsului original și diferită de DCI. Ca urmare, se poate ajunge la un număr foarte mare de denumiri comerciale pentru o singură substanță medicamentoasă.

Denumirea oficinală este denumirea care se regăsește în Farmacopee – de regulă în titlul monografiei. De multe ori aceasta se suprapune cu DCI-ul.

Farmacologia are trei părți importante:

- **Farmacocinetica**, care studiază drumul parcurs de medicament în organism (Absorbție, Distribuție, Metabolism și Excreție)
- **Farmacodinamia**, care studiază mecanismul de acțiune al unui medicament la locul său de acțiune
- **Farmacotoxicologia**, care studiază reacțiile adverse și efectele nedorite ale medicamentelor.

În ultima perioadă au apărut și s-au dezvoltat și alte ramuri ale farmacologiei, cum ar fi:

- **Farmacogenomica și Farmacogenetica**, care studiază modalitățile prin care este influențat răspunsul la un medicament de către variabilitatea de expresie a genelor individuale.
- **Farmacoeconomia**, care studiază costurile și beneficiile utilizării medicamentelor în terapia umană
- **Farmacoepidemiologia**, care studiază efectele medicamentelor la nivel populațional.
- **Farmacognozia,** care studiază proprietățile fizice, chimice, biochimice și biologice ale principiilor active extrase din plante și utilizate în terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

1. FARMACOLOGIA GENERALĂ

Dr. Oana Andreia Coman

1.1. Farmacocinetica generală

Medicamentele, ca orice substanță exogenă, pot fi introduse în organism pe mai multe căi. De la locul administrării, medicamentele pătrund în circulația sangvină trecând prin procesul specific de absorbție. În continuare, acestea sunt distribuite în diferite compartimente ale mediului intern (sânge, limfă, lichid extracelular, interstițial, lichid intracelular, respectiv organe și țesuturi). În paralel și ulterior, medicamentele sunt epurate prin procese specifice de metabolizare, care au loc în principal în ficat, precum și prin excreție, care se realizează în majoritate pe cale renală. Circuitul pe care medicamentul îl parcurge în organism este studiat de către farmacocinetică, parte a farmacologiei generale. Aceste procese farmacocinetice sunt determinanți majori ai intensității și duratei de acțiune ale unui medicament.

Așa cum s-a menționat anterior, după administrare, medicamentele pătrund în torentul sangvin printr-un proces de absorbție. Administrarea directă în sânge, respectiv injectarea intravenoasă sau intraarterială, nu presupune un proces de absorbție, pentru că medicamentul a ajuns în totalitate în circulația sangvină. În rest, indiferent de calea de administrare aleasă, medicamentul suportă un **proces de absorbție**, adică trebuie să traverseze anumite membrane biologice. Traversarea membranelor biologice se poate face prin mai multe procese, cum ar fi difuziunea pasivă, filtrarea sau transportul activ. **Difuziunea pasivă** presupune trecerea fără consum energetic a moleculei de medicament prin membrana celulară în sensul gradientului de concentrație, adică din compartimentul unde substanța este mai concentrată spre compartimentul unde este mai diluată. Pentru ca un medicament să difuzeze prin membranele biologice, el trebuie să fie liposolubil, adică să se dizolve în lipide, deoarece membrana celulară este formată dintr-un strat bimolecular fosfolipidic, traversat de pori apoși de dimensiuni mici.

Filtrarea se face tot fără consum de energie și în sensul gradientului de concentrație, ca și difuziunea pasivă. Ea însă presupune trecerea medicamentelor prin porii apoși ai membranelor. De această dată trec molecule medicamentoase hidrosolubile și în general de dimensiuni mici.

Transportul activ se face cu ajutorul unei molecule transportatoare specifice care formează un complex cu medicamentul și îl transportă de pe o parte în cealaltă a membranei. Trecerea se face cu consum de energie, chiar împotriva gradientului de concentrație și are un caracter saturabil, adică există un număr maxim de molecule care pot fi transportate.

Difuziunea facilitată este o formă aparte de transport activ, realizat în sensul gradientului de concentrație.

Pinocitoza este o formă rară de transport care constă în formarea la exteriorul celulelor a unor vezicule care înglobează medicamentul. Acestea se internalizează, cu eliberarea medicamentului în interiorul celulei.

Absorbția presupune anumite particularități, în funcție de calea de administrare. Cel mai des, medicamentele se administrează pe cale orală sau intern, prin înghițire. În rest, ele se pot administra parenteral, adică injectabil, pe cale intrarectală, prin inhalație sau prin aplicare locală pe tegumente sau mucoase.

Un parametru larg utilizat care caracterizează absorbția este **biodisponibilitatea**. Aceasta reprezintă procentul de medicament din cantitatea administrată disponibil pentru acțiune, adică ajuns în circulația sistemică. Se consideră că pentru administrarea intravenoasă biodisponibilitatea este de 100%. Când are valori mai mici de 100% înseamnă că au apărut pierderi în procesul de absorbție – fie distrugerea medicamentului la locul administrării, fie absorbție incompletă (medicamente parțial polare), fie metabolizarea medicamentului la prima trecere prin ficat (fenomen de prim pasaj hepatic).

Concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, care reflectă de fapt biodisponibilitatea acestora, variază în funcție de calea de administrare a acestora. Cele administrate intravenos vor determina rapid concentrații plasmatice mari ale medicamentelor, egale cu cantitatea administrată, iar acestea vor fi mai mari decât în cazul injectării intramusculare sau a administrării pe cale orală. Factorii care influențează de fapt nivelul concentrațiilor serice și viteza obținerii lor depind de fluxul sangvin local precum și de obstacolele de la locul administrării. De aceea, pentru a obține concentrații serice terapeutice, dozele administrate oral trebuie să fie mai mari decât cele parenterale.

Administrarea orală este cea mai larg folosită deoarece este comodă, se poate face de către bolnav însuși și nu necesită personal calificat. Prezintă în general un risc de reacții adverse incomparabil mai mic decât injectarea. Sunt cazuri în care administrarea orală nu este posibilă, din cauza unor factori care țin fie de bolnav (nu cooperează la tratament, este comatos, varsă etc.), fie de medicament (nu se absoarbe pe cale orală sau este inactivat în tubul digestiv, adică nu mai ajunge în sânge într-o formă activă pentru acțiune). După înghițire, unele medicamente se absorb în stomac și acestea sunt în general moleculele acide, la care în aciditatea gastrică predomină forma liposolubilă, absorbabilă. Locul principal de absorbție al medicamentelor este însă intestinul subțire, în special prima parte (duoden și jejunul proximal) care are o suprafață mare de absorbție datorită vilozităților și o circulație bogată. În general, se absorb medicamentele liposolubile sau nepolare și anume acizii sau bazele slabe. Cele polare, neliposolubile, nu se absorb din intestin și de aceea nu sunt active după administrarea orală.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii care influențează absorbția medicamentelor după administrarea orală și, implicit, biodisponibilitatea țin pe de o parte de forma farmaceutică a medicamentului în sine, iar pe de altă parte de alți factori cum ar fi alimentele administrate concomitent. Acestea întârzie sau micșorează absorbția, așa cum sunt produsele lactate care formează chelați neabsorbabili cu tetraciclinele sau cu sărurile de fier. Uneori, administrarea imediat după mese este favorabilă pentru medicamentele iritante gastric, cum ar fi aspirina sau alte antiinflamatorii – antireumatice. Unele medicamente sunt inactivate de aciditatea gastrică (ex. Penicilina G, heparina), altele de enzimele sucurilor digestive (catecolaminele sunt distruse de sulfatazele intestinale).

În ceea ce privește forma farmaceutică, cel mai rapid și mai complet se absorb soluțiile și alte forme lichide (siropuri, poțiuni etc.). De aceea, uneori este recomandată dizolvarea comprimatelor în apă înainte de a fi administrate (ex. aspirina sau comprimatele efervescente). Dintre comprimate, cele micronizate au o absorbție superioară celor obișnuite. Există anumite capsule care eliberează lent substanța activă, prelungindu-i absorbția și implicit durata de acțiune. Ele se numesc „preparate retard" sau cu eliberare prelungită.

După absorbția de la nivel gastric sau intestinal, molecula de medicament este captată de sistemul port și transportată la ficat, unde suferă un **metabolism de prim-pasaj hepatic**. Cu această ocazie, medicamentul poate fi activat, inactivat sau transformat într-un metabolit cu același efect sau cu efect toxic. Aceste transformări suferite pot influența biodisponibilitatea medicamentului respectiv.

Administrarea **injectabilă** se poate face pe diverse căi: intramuscular, intravenos, uneori intraarterial, intrarahidian, în seroase și articulații, subcutanat. Este calea de administrare care se alege în situații de urgență, în special injectarea intravenoasă, care este utilizată în cazul pacienților necooperanți, intraoperator sau pentru medicamentele care nu sunt eficace pe cale orală. Deoarece prezintă un risc potențial mai mare decât pentru alte căi de administrare, injectarea unei anumite substanțe trebuie făcută cu grijă și discernământ, în general sub supraveghere medicală, mai ales în cazul unor medicamente cu risc mare, cum ar fi adrenalina, efedrina, aminofilina, digoxina. Injectarea acestora se face intravenos sub formă diluată, foarte lent, în decurs de 10-20 minute. În orice caz, nicio substanță nu se introduce pe cale intravenoasă în mai puțin de 1 minut, timp necesar dizolvării medicamentului în volumul sangvin. De asemenea, nu se injectează intravenos decât soluțiile apoase (ce conțin medicamente hidrosolubile), nu și suspensiile sau soluțiile uleioase, deoarece există riscul apariției unei embolii. Suspensiile și soluțiile uleioase sunt forme farmaceutice care după injectarea intramusculară realizează un depozit la locul injectării, din care substanța activă trece treptat în sânge, realizând o concentrație plasmatică constantă pe o perioadă mai lungă de timp. Un exemplu în acest sens îl constituie Moldaminul. Dacă anumite soluții sunt iritante, ele se injectează intramuscular profund, diluate în ser fiziologic sau alți diluanți specifici. Solubilitatea în apă sau în lipide nu influențează în mod esențial absorbția după administrarea injectabilă intramusculară sau subcutanată, deoarece moleculele de medicament se depozitează în vecinătatea capilarelor și pot difuza ușor printre celulele endoteliale de la acest nivel.

Medicamentele administrate pe **cale sublinguală** sau injectate în mucoasa orală ocolesc de fapt primul pasaj hepatic, având un efect rapid și intens, sistemic sau local. Aceasta se datorează vascularizației bogate de la nivelul mucoasei bucale,

Scanned with OKEN Scanner

precum și faptului că sângele venos drenează direct în vena cavă superioară, ocolind ficatul. Cel mai bine se absorb de la acest nivel substanțele liposolubile. Un exemplu binecunoscut este nitroglicerina, care se administrează sub formă de comprimate sublinguale sau aerosoli bucali în crizele de angină pectorală.

Administrarea **rectală** se utilizează pentru supozitoare sau medicamente condiționate sub formă de clisme cu efect de obicei local. Absorbția substanțelor active prin mucoasa rectală este lentă și relativ inegală, cu o biodisponibilitate inferioară căii orale. Există avantajul că medicamentele ajung direct în vena cavă inferioară, ocolind ficatul. Calea rectală se folosește atât pentru efecte sistemice, cât și locale (antihemoroidale, antiinflamatorii, purgative).

Administrarea prin inhalație se aplică medicamentelor sub formă de aerosoli, gaze sau vapori și poate urmări efecte locale sau sistemice. Se utilizează pentru acțiuni generale în anesteziologie, precum și pentru acțiuni locale în afecțiuni nazale, buco-faringiene sau respiratorii (aerosolii presurizați dozați folosiți în tratamentul astmului bronșic).

Aplicarea locală se poate face pe mucoase, în general pentru efecte locale și mai rar sistemice – unii hormoni aplicați pe mucoasa nazală, supozitoarele administrate intrarectal pentru efect antiinflamator sistemic sau ovulele vaginale conținând hormoni cu efect general.

Mult mai des, se utilizează administrarea direct pe mucoase (nazală, bucală, rectală, vaginală) pentru acțiuni locale, de tip antiseptic, antimicrobian, antimicotic, antiinflamator, anestezic etc. Aplicarea medicației direct pe zona de tratat scade reacțiile adverse sistemice, iar efectul direct la nivel local are o intensitate mai mare. În acest sens, pentru tratamentul diverselor leziuni de la nivelul cavității bucale s-au dezvoltat multiple sisteme de eliberare a substanței active, reprezentate de forme farmaceutice cum ar fi comprimate pentru supt, patch-uri adezive, paste de tip *orabase* și diverse colutorii (geluri, ape de gură, soluții bucale, aerosoli buco-faringieni). Aceste preparate destinate utilizării la nivelul mucoasei bucale au un dezavantaj important legat de posibilitatea dizolvării în salivă, cu împrăștierea în gură sau în gât și terminarea efectului local. De aceea, ele trebuie să aibă adezivitate crescută la nivelul mucoasei bucale, pentru a nu se spăla rapid din aria de aplicare. Un produs care are aceste proprietăți este preparatul denumit generic *orabase*, care este un gel hidrofilic pentru uz local, la nivelul mucoasei bucale, care permite încorporarea de substanțe active, asigurând eliberarea lor lentă și prelungită, cu creșterea timpului de contact cu mucoasa orală.

Tot pentru efecte locale se aplică pe piele diferite substanțe active înglobate în unguente, creme, paste, mixturi, soluții, suspensii, emulsii, loțiuni, spray-uri, pudre, folosite în diferite afecțiuni dermatologice. Chiar și utilizarea acestora trebuie făcută cu discernământ și la indicația medicului, deoarece pot apărea efecte nedorite, legate mai ales de absorbția sistemică a unor substanțe active din creme sau unguente (ex. preparatele cu glucocorticoizi topici sau cu hormoni). În plus, aplicarea cremelor pe leziuni cutanate crește riscul absorbției substanței active, cu reacții adverse sistemice posibile.

După absorbția în sânge, medicamentele se pot distribui în lichidul extracelular, interstițial și unele pătrund și intracelular. **Distribuția** este esențială, deoarece

Scanned with OKEN Scanner

astfel medicamentul ajunge la organul sau țesutul țintă, unde își va realiza acțiunea. Există anumiți factori care influențează distribuția tisulară a substanțelor active, cum ar fi liposolubilitatea (permite traversarea membranelor biologice), perfuzia cu sânge a diferitelor țesuturi (cu cât este mai mare, cu atât medicamentul va ajunge în concentrație mai mare la acel nivel) sau legarea moleculelor de medicament de proteinele plasmatice. În general, medicamentele circulă în sânge legate de proteinele plasmatice, în majoritate albumine, dar și de globuline. Legarea este reversibilă, adică moleculele medicamentoase se desfac rapid de pe proteine, deoarece forma liberă este în echilibru cu forma legată. Doar forma liberă este activă și poate pătrunde prin membrane, în țesuturi, pentru a-și realiza acțiunea și de asemenea se poate excreta renal.

În cazul administrării concomitente de medicamente care se leagă în proporție mare de aceleași proteine, apare fenomenul de deplasare reciprocă de pe aceste proteine, cu creșterea efectului farmacodinamic.

Pentru o anumită substanță medicamentoasă este important de știut dacă aceasta se distribuie în creier, adică dacă traversează bariera hematoencefalică, pentru că doar în acest mod are acțiune pe sistemul nervos central.

De asemenea, trecerea unei anumite substanțe de la mamă la embrion sau făt este condiționată de traversarea barierei fetoplacentare, informație importantă pentru alegerea medicamentelor care se pot administra în timpul sarcinii.

Unele medicamente se depozitează în anumite țesuturi și organe, cum ar fi țesutul adipos (grăsimea) pentru substanțele intens liposolubile (ex. anestezicele generale) sau oasele pentru tetracicline. Pot apărea astfel reacții adverse locale sau poate crește timpul cât ele persistă în organism, deoarece ele se eliberează lent din țesutul adipos, cu consecințe nedorite.

Un parametru care oferă date informative privind distribuirea medicamentului în organism este **volumul aparent de distribuție**. În funcție de valoarea sa, se poate aprecia în care compartiment al organismului s-a distribuit medicamentul (plasmă – 3 l, sânge total – 5,5 l, compartiment extracelular – 12 l, volum lichidian total – 42 l; aceste valori sunt valabile pentru un subiect de 70 kg). Dacă se obțin valori peste volumul întregului lichid din corp, se poate aprecia că medicamentul realizează depozite în organism.

Eliminarea medicamentelor din organism înseamnă de fapt îndepărtarea formei active a acestora din torentul circulator și se face, în majoritatea cazurilor, prin **metabolizare hepatică** și/sau **excreție renală**.

Procesul de **metabolizare** (biotransformare) a medicamentelor se desfășoară, în principal, în ficat și mai puțin în sânge sau în mucoasa digestivă. Metabolizarea se realizează de către enzimele microzomiale care sunt concentrate în vezicule în interiorul reticulului endoplasmatic celular. Sunt interesate mai ales substanțele liposolubile, care pot pătrunde în hepatocit și care, în urma proceselor metabolizante, se transformă în molecule mai polare, adică neliposolubile, care astfel se pot elimina renal.

Metabolizarea medicamentelor se face de obicei în două faze. Într-o primă fază, au loc procese de oxidare, reducere sau hidroliză, în urma cărora rezultă compuși mai activi din punct de vedere chimic, dar nu și farmacologic. Această fază se desfășoară în sistemul reticulo-endotelial, sub acțiunea enzimelor microzomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Într-o a doua fază, care are loc în special în citoplasma hepatocitelor, compușii din prima fază suferă un proces de sinteză, prin reacții de conjugare (sulfo-, glucurono-conjugare).

Prin metabolizare se realizează, de cele mai multe ori, bioinactivarea sau transformarea substanțelor active în substanțe inactive biologic. Sunt situații, mai rare însă, în care unele medicamente sunt inactive ca atare (promedicamente), ele necesitând activarea la nivel hepatic. Un exemplu este prednisonul, un derivat glucocorticoid, care fiind inactiv ca atare, necesită activare în ficat. Nu se poate administra local, pe tegumente sau mucoase, sau intraarticular, pentru efecte antiinflamatorii locale, deoarece este inactiv ca atare. La fel, codeina este convertită, după metabolizare, în morfină, care este activă biologic. Alte molecule sunt active ca atare, dar prin metabolizare hepatică se pot transforma în metaboliți cu altă acțiune farmacologică. Un exemplu îl constituie meperidina care are efect analgezic, al cărei metabolit, normeperidina, este un stimulant al SNC. Principalele enzime care participă la metabolizarea medicamentelor aparțin superfamiliei citocromului P450 (CYP). Cele mai importante familii ale CYP sunt CYP3A4 si CYPA2D6. Activitatea acestor enzime poate fi modificată, în sens stimulator sau inhibitor, de anumite medicamente. Se descrie fenomenul de **inducție enzimatică**, adică de stimulare a activității cu creșterea acțiunii metabolizante a acestor enzime. Multe medicamente au efect inductor enzimatic, dintre care sunt de menționat barbituricele (fenobarbitalul etc.), unele antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), rifampicina și spironolactona. Asocierea substanțelor inductoare enzimatice cu alte medicamente le stimulează acestora din urmă metabolizarea, le scade nivelul plasmatic și deci eficacitatea. Un exemplu în acest sens ar fi asocierea rifampicinei, utilizată ca antituberculos și nu numai, cu anticoncepționalele orale. Va rezulta, după mai multe zile de tratament combinat, o favorizare a metabolizării estrogenului din asociația estro-progestativă, cu risc de apariție a unei sarcini nedorite.

În sens contrar se produce fenomenul de **inhibiție enzimatică**, adică de inhibare a activității metabolizante enzimatice. Folosirea unui inhibitor enzimatic va determina creșterea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor asociate, cu risc crescut de reacții toxice, prin supradozare. Dintre medicamentele inhibitoare enzimatice sunt de menționat cimetidina, ranitidina, omeprazolul, metronidazolul, ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul, eritromicina, claritromicina etc.

Având în vedere că sediul principal de metabolizare a medicamentelor este ficatul, dacă acesta devine insuficient pot apărea deficiențe în metabolizarea medicamentelor, cu risc toxic. De aceea, la bolnavii cu afecțiuni hepatice (hepatită cronică, ciroză etc.) se reduce dozajul sau chiar se evită medicamentele care se epurează prin metabolizare hepatică.

Excreția urinară este o cale esențială de eliminare a moleculelor hidrosolubile rezultate fie din procesul de metabolizare hepatică, fie existente ca atare în sânge. Filtrează glomerular medicamentele care au molecule de dimensiuni mici, precum și cele care nu sunt legate de proteinele plasmatice. Deoarece au molecule hidrosolubile, medicamentele deja filtrate, deci prezente în tubii contorți, nu vor suferi procese de reabsorbție tubulară, ajungând să se elimine aproape toată

Scanned with OKEN Scanner

cantitatea care a filtrat glomerular. Unele medicamente se excretă prin fenomene de secreție tubulară, procese care implică mecanisme transportoare specifice.

Pentru medicamentele a căror modalitate principală de epurare o constituie excreția renală, este esențială prezența unei funcții renale neafectate, adică a unei filtrări glomerulare normale. Exemple semnificative ar fi aminoglicozidele (gentamicina, amikacina etc.) care sunt indicate în diverse infecții renale, deoarece se elimină în totalitate și sub formă activă pe cale urinară. În aceste situații, orice grad de insuficiență renală va impune o reducere corespunzătoare a dozajului acestor medicamente pentru a nu apărea reacții toxice prin supradozare.

Medicamentele liposolubile se elimină puțin prin excreție urinară. Pe de o parte, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și nu pot filtra glomerular. Pe de altă parte, fiind liposolubile, se reabsorb la nivelul tubilor contorți, astfel încât doar o mică parte din cantitatea filtrată glomerular ajunge în urină. Din această cauză, medicamentele liposolubile suferă inițial un proces de metabolizare hepatică, după care sunt transformate în produși hidrosolubili, care se pot excreta renal.

Excreția renală poate fi și ea supusă unor interacțiuni semnificative între moleculele care filtrează glomerular în proporție mare, în același timp. Modificarea pH-ului urinar se folosește în caz de intoxicații medicamentoase ca o metodă de stimulare a eliminării toxicului din organism. Astfel, în intoxicația cu acizi, cum ar fi acidul acetilsalicilic (aspirina), se alcalinizează urina. Va crește proporția formei ionizate de salicilați, care nu se mai reabsoarbe tubular, ci se va excreta în proporție mai mare. Din contră, în intoxicația cu baze, cum ar fi amfetamina (un psihostimulant) sau imipramina (un antidepresiv) se acidifică urina, tot pentru a crește excreția urinară a toxicului.

În principal, medicamentele hidrosolubile se elimină predominant prin excreție urinară, iar cele liposolubile în special prin metabolizare hepatică. Ficatul poate metaboliza complet anumite medicamente la prima trecere a acestora, prin așa-numitul fenomen de prim pasaj hepatic. Medicamentele care suferă acest fenomen de prim-pasaj hepatic sunt de obicei inactive dacă se administrează pe cale orală, deoarece trec din circulația portală direct în ficat, unde sunt aproape complet metabolizate și inactivate.

În afară de excreția urinară și metabolizarea hepatică, există și alte **căi minore de eliminare** a medicamentelor, cum ar fi saliva, laptele matern, respirația, fanerele (păr, unghii). Aceste căi de eliminare sunt importante din punct de vedere terapeutic (eliminarea prin unghii a antimicoticelor le face utile în tratarea sistemică a ciupercilor unghiilor) sau toxicologic (eliminarea prin laptele matern poate avea consecințe nedorite la sugar).

Excreția salivară a medicamentelor a fost dovedită pentru multe medicamente, cum ar fi amfetamina, lidocaina, litiul, teofilina, unele antiepileptice (fenitoina, diazepamul, etosuximida), propranololul, metilprednisolonul, digoxina, unele antibiotice etc. Trecerea medicamentelor în salivă se realizează în principal prin difuziune simplă, fiind interesate mai ales cele cu liposolubilitate mare la pH-ul plasmatic și salivar. Concentrația salivară a unor medicamente poate fi folosită pentru monitorizarea terapiei, mai ales în cazul tratamentelor de lungă durată cu antiepileptice, teofilină, antiinflamatorii sau litiu.

Scanned with OKEN Scanner

Timpul necesar reducerii la jumătate a concentrației plasmatice a medicamentelor din organism se numește **timp de înjumătățire (T1/2)** și are o valoare constantă pentru o anumită substanță medicamentoasă, care se elimină după o cinetică de ordinul I. În cinetica de ordinul I, eliminarea medicamentului este exponențială, fiind direct proporțională cu cantitatea de medicament din organism. După un timp egal cu de 4 ori timpul de înjumătățire, concentrația plasmatică a unui astfel de medicament este practic nulă, ceea ce înseamnă că acesta s-a eliminat complet din organism. Cunoașterea valorii timpului de înjumătățire a unui medicament este utilă atât pentru stabilirea intervalului de timp după care medicamentul respectiv este complet eliminat din plasmă, dar și pentru ghidarea schemei terapeutice și de dozaj în vederea menținerii stabile a concentrațiilor plasmatice de echilibru. După cum se știe, acestea sunt atinse după un interval de timp egal cu de 4 ori timpul de înjumătățire, dacă dozele de medicament se administrează la un interval egal cu T1/2. În unele cazuri, T1/2 poate prevede durata de acțiune a unui medicament, de exemplu, în cazul digitalicelor. Orice afectare a funcției renale sau hepatice poate crește T1/2, cu scăderea clearance-ului unui medicament. La persoanele de peste 65 de ani, acesta poate fi redus cu până la 50%.

Unele substanțe, în speță alcoolul, se elimină după o cinetică de ordinul 0, în care cantitatea de medicament eliminată în unitatea de timp este constantă, indiferent de cât medicament există în organism. Eliminarea respectivei substanțe durează cu atât mai mult cu cât există într-o cantitate mai mare în organism.

1.2. Farmacodinamia generală

Farmacodinamia este acea parte a farmacologiei care studiază efectele și mecanismele de acțiune ale medicamentelor la nivelul sistemelor biologice.

Orice substanță activă, în speță un medicament, produce într-un sistem biologic o acțiune sau un efect prin interacțiunea specifică sau nespecifică cu o celulă, un țesut sau un organ.

Studiul farmacodinamiei unui anumit medicament se face plecând de la rezultatul acțiunii sale la nivel molecular și celular, dar efectele medicamentului asupra organismului ca un întreg se datorează nu numai acțiunii sale moleculare, ci și modificării controlului funcțional (nervos, umoral sau hormonal) al structurii receptoare, respectiv efectoare.

Efectul unei substanțe asupra unui sistem biologic este dependent de doză (fig. 1.1). Se poate astfel stabili o **relație doză-efect** în care efectul este cu atât mai intens cu cât doza este mai mare, până când se obține un efect maxim. Acesta reprezintă de fapt intensitatea de acțiune a unui medicament. Dacă se reprezintă semilogaritmic relația doză-efect, se va obține o curbă sigmoidă (fig. 1.2) în care se poate figura **intensitatea de acțiune** a unui medicament prin proiecția pe ordonată (verticală) a înălțimii curbei.

Scanned with OKEN Scanner

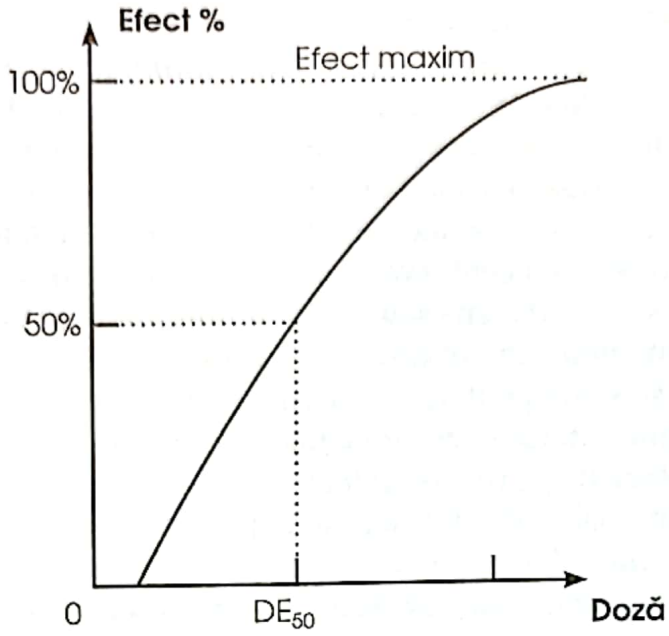


Fig. 1.1. Relația doză-efect a unei substanțe medicamentoase (DE_{50} – doza eficace 50).

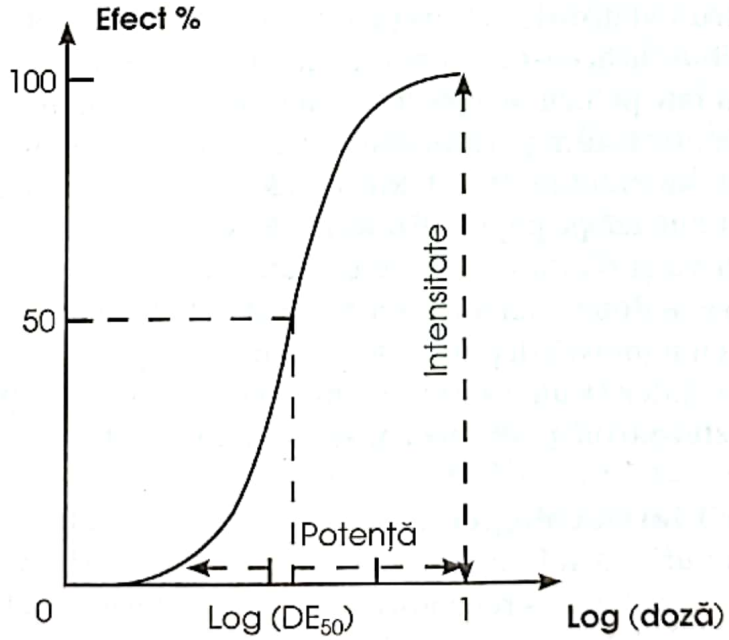


Fig. 1.2. Reprezentarea logaritmică a relației doză-efect pentru o substanță medicamentoasă (DE_{50} – doza eficace 50).

Un alt parametru care se descrie pentru un medicament este **potența**, care reprezintă de fapt domeniul dozelor sale eficace, fiind figurată prin proiecția curbei pe abcisă (orizontală). Potența unui medicament este cu atât mai mare cu cât sunt necesare doze mai mici pentru a obține un anumit efect. Cu alte cuvinte, medicamentele potente vor putea atinge o intensitate maximă de acțiune la doze mai mici decât altele. Aprecierea potenței unui medicament se poate face ținând cont de valoarea dozei care produce o jumătate (50%) din efectul maxim al substanței respective, doză notată cu $\mathbf{DE_{50}}$. (fig. 1.2).

Scanned with OKEN Scanner

În general, există medicamente care au aceeași intensitate de acțiune (curbele lor sigmoide doză-efect ating aceleași valori maxime), dar au potențe diferite (sunt active în doze diferite). Aceste medicamente se deosebesc, de fapt, prin afinitatea lor pentru **receptorii farmacologici**. Aceștia sunt molecule endogene (macromolecule proteice) care leagă în mod specific anumite substanțe active cu care formează complexe. Formarea acestor complexe este posibilă datorită existenței pe suprafața macromoleculei receptoare a unui **situs receptor** pe care se poate lega stereospecific molecula endogenă sau exogenă (medicament).

Capacitatea unui medicament de a se lega specific de un receptor reprezintă afinitatea și este esențială pentru formarea complexului medicament-receptor. Legăturile sunt în majoritatea cazurilor labile, ceea ce permite medicamentului să se lege și să se desfacă de pe receptori foarte repede. Substanțele care se fixează pe receptori se comportă diferit. Unele se cuplează cu receptorii, adică au **afinitate** pentru aceștia și îi activează, producând un efect farmacologic. Această activare semnifică existența unei **activități intrinseci.** Substanțele care au afinitate și activitate intrinsecă se numesc **agoniste** ale receptorilor farmacologici. Alte substanțe se fixează pe receptori, deci au afinitate, dar nu îi acționează, adică nu au activitate intrinsecă. Acestea sunt **antagoniste** sau **blocante**. Dacă două substanțe au afinitate pentru aceeași populație de receptori, ele intră în competiție între ele pentru sediul de legare de pe macromolecula receptoare și devin antagoniste competitive. În această competiție „învinge" substanța a cărei concentrație și respectiv afinitate pentru receptorul respectiv este mai mare. Fenomenul de antagonism competitiv este important pentru antagonizarea acțiunii unui medicament sau blocarea unui eventual efect toxic (antidotism). Există și antagoniști necompetitivi, care acționează pe populații diferite de receptori.

Este descrisă și o altă categorie de substanțe agonist, și anume **agoniștii parțiali**, care la doze mici au efect agonist, iar la doze mari efect antagonist. Comparativ cu agoniștii deplini, agoniștii parțiali produc un efect de o intensitate mai mică, datorită unei activități intrinseci mai mici. În prezența agonistului deplin, agonistul parțial poate avea un efect antagonist.

Receptorii farmacologici sunt macromolecule proteice preformate în organism, cu structuri morfofuncționale diverse, de mici dimensiuni, fiind localizați fie în membrana celulară – receptori membranari, fie intracelular – în citoplasmă, respectiv în nucleu. În general, macromoleculele receptoare sunt de patru tipuri structurale: **receptori - canale ionice, receptori enzimatici, receptori cuplați cu proteinele G (receptori în serpentină) și receptori nucleari.**

Receptorii canale ionice sunt structuri transmembranare de tip polipeptidic care străbat structura lipidică a membranei, fiind formate din 4 sau 5 subunități transmembranare care includ sau mărginesc un canal ionic (de sodiu, potasiu, calciu, clor etc.). Exemple de astfel de receptori sunt: receptorul colinergic nicotinic pentru acetilcolină, care este un canal pentru sodiu, sau receptorul GABA, care include un canal pentru clor. Acționarea situsurilor de legare ale canalului determină în general deschiderea acestuia, cu depolarizare și excitație prin pătrunderea ionilor respectivi. Uneori, poate apărea chiar hiperpolarizare și inhibiție (cum se întâmplă pentru canalele de clor sau de potasiu) sau chiar închiderea canalului,

Scanned with OKEN Scanner

cu blocarea transmisiei impulsului. Perioada de latență de la fixarea agonistului pe un canal ionic până la răspunsul celular este foarte scurt (de ordinul milisecundelor); de aceea, medicamentele care acționează pe astfel de receptori au efect rapid.

Receptorii enzimatici sunt polipeptide constituite dintr-un situs receptor extracelular și dintr-o porțiune intracelulară – citoplasmatică, cu funcție enzimatică, legate între ele de o porțiune transmembranară de mici dimensiuni. Fixarea agonistului, în general o moleculă hormonală, pe situsul receptor extracelular determină modificări sterice în conformația receptorului, cu activarea proprietăților enzimatice ale porțiunii intracelulare și declanșarea de efecte metabolice și funcționale. Astfel de receptori enzimatici sunt descriși pentru insulină, EGF (factorul de creștere a epidermului), PDGF (factorul de creștere derivat din plachete) etc.

Receptorii cuplați cu proteinele G aparțin familiei „receptorilor în serpentină" și sunt denumiți astfel deoarece lanțul polipeptidic al receptorului traversează membrana celulară și formează 7 segmente transmembranare. Situsul de legare a medicamentului se află de obicei pe porțiunea extracelulară, în zona segmentului III transmembranar, iar pe ansa a 3-a intracelulară interacționează cu proteinele G. Prin activarea situsului receptor extracelular se produc modificări conformaționale cu activarea proteinelor G, a căror funcție este dependentă de GTP. Activarea acestor proteine declanșează o amplificare a efectului generat de stimularea receptorului, aceasta acționând prin modificarea activității unui element efector, care poate fi o enzimă sau un canal ionic. Există mai multe tipuri de proteine G, în funcție de enzimele a căror funcție o influențează. Proteinele Gs și Gi modifică funcția adenilatciclazei (Gs o stimulează, iar Gi o inhibă). Proteinele Gq stimulează activitatea fosfolipazei C. Aceste enzime, la rândul lor, acționează asupra unor metaboliți cu funcții importante la nivel celular, și anume sistemul adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc), respectiv al inozitoltrifosfatului (IP_3), care funcționează ca adevărați **mesageri secunzi**, deoarece mesagerii primi sunt de fapt moleculele de medicament care acționează pe receptori.

Adenilatciclaza este o enzimă intracelulară care catalizează transformarea **adenozintrifosfatului** (ATP) în **adenozinmonofosfat ciclic** (AMPc), care ulterior este metabolizat în adenozinmonofosfat (AMP) de către fosfodiesterază. AMPc este un mesager secund care activează unele proteinkinaze intracelulare, care la rândul lor declanșează procese de fosforilare, cu apariția unui răspuns celular specific (fig. 1.3).

Fosfolipaza C este o enzimă membranară care hidrolizează **fosfatidil-inozitol-difosfatul** (PIP2) în **inozitoltrifosfat** (IP3) și **diacilglicerol** (DAG), care reprezintă un alt sistem mesager secund. IP3 eliberează calciul din depozitele intracelulare, cu activarea consecutivă a calmodulinei și, ulterior, a unor proteinkinaze, cu apariția unui răspuns celular specific (fig. 1.4.).

Latența de acțiune a medicamentului, ca și a substanțelor endogene care acționează prin intermediul receptorilor cuplați cu proteinele G, este mai lungă (de ordinul secundelor) datorită etapelor de activare în cascadă a multitudinii de enzime și ioni implicate în declanșarea răspunsului celular.

Dintre receptorii cuplați cu proteinele G sunt de menționat receptorii adrenergici, muscarinici, serotoninergici, histaminergici etc.

Scanned with OKEN Scanner

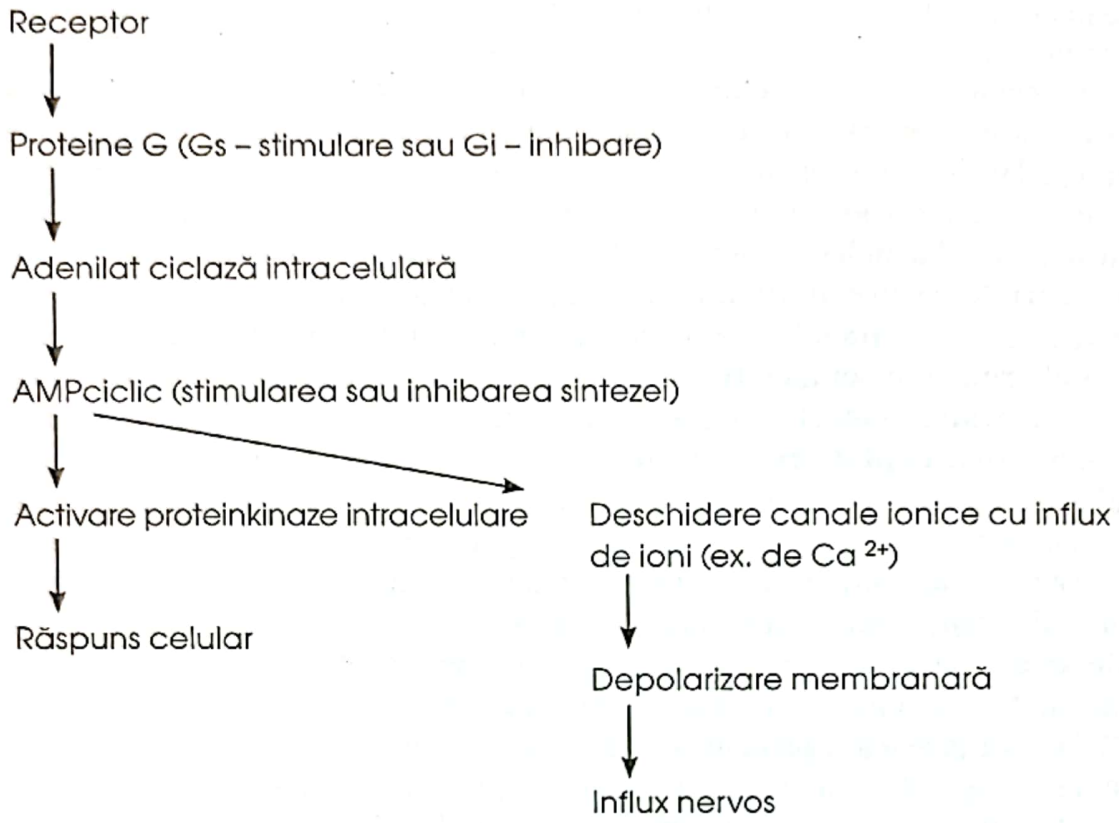


Fig. 1.3. Secvența răspunsurilor generate de activarea receptorilor cuplați cu proteine G ce folosesc ca mesager secund AMP-ul ciclic.

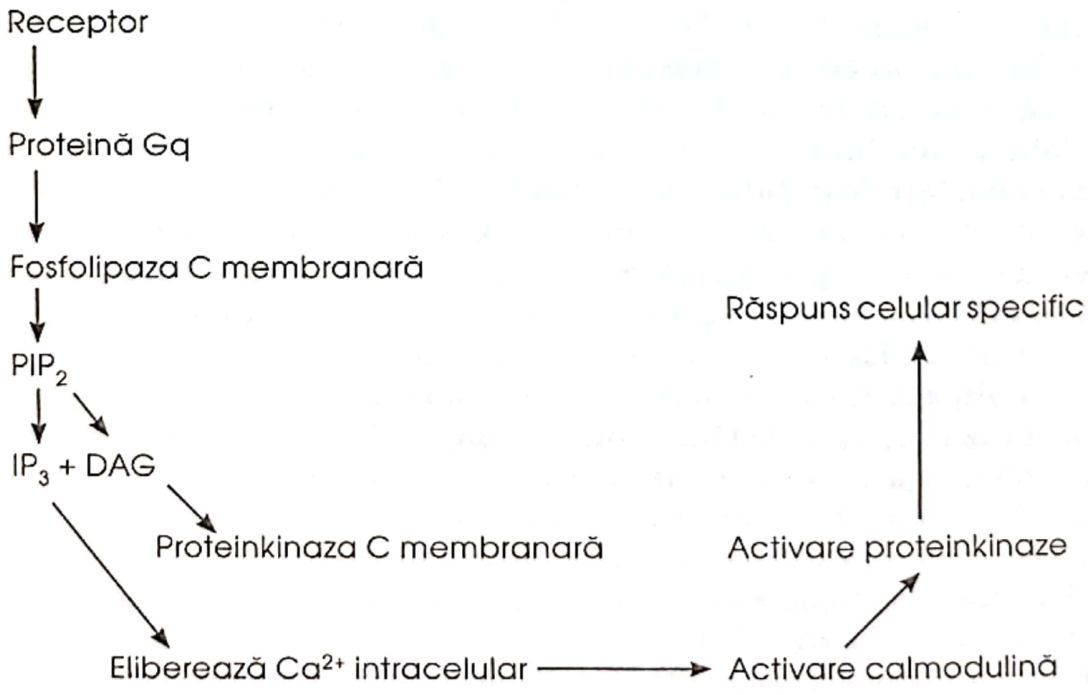


Fig. 1.4. Secvența răspunsurilor generate de activarea receptorilor cuplați cu proteine G ce folosesc ca mesageri secunzi inozitoltrifosfatul (IP3) și diacilglicerolul (DAG); PIP_2 – fosfatidil-inozitol-difosfat.

Scanned with OKEN Scanner

A patra categorie de receptori aparține familiei **receptorilor nucleari** care au de fapt o componentă citoplasmatică efectoare pe care se află situsul receptor pentru medicamente sau hormoni endogeni (hormoni steroidieni, tiroidieni etc.). Complexul agonist-receptor este transportat activ în nucleu, unde interacționează cu ADN-ul, influențând sinteza de ARN mesager (în sens pozitiv sau negativ), cu modificarea sintezei unor proteine enzimatice și declanșarea unui efect farmacologic. Datorită complexității fenomenelor implicate, latența efectului medicamentelor care acționează prin intermediul receptorilor nucleari este foarte mare, de ordinul a 2 ore. În același timp, durata efectului lor este în general mare, chiar și după eliminarea medicamentului din plasmă, datorită continuării acțiunii proteinelor enzimatice sintetizate sub influența respectivei substanțe active.

În general, acționarea receptorilor de către medicamente declanșează o succesiune de evenimente cu rol amplificator, fapt ce determină în final un răspuns celular corespunzător. Acționarea receptorilor mai multor celule dintr-un organ determină un răspuns global al organului respectiv, care la rândul său se integrează în sistemul biologic realizat de organism în întregime, deci se poate înregistra un răspuns al organismului la medicamentul respectiv.

Intensitatea efectului unei substanțe medicamentoase asupra unui organ depinde de densitatea receptorilor săi în organul respectiv. Cu cât receptorii unei substanțe se află în mai multe organe, cu atât efectele acesteia sunt mai multe și mai nespecifice. Medicamentele pot prezenta un efect favorabil asupra unui organ bolnav, dar în același timp pot avea efecte nedorite asupra altor organe sănătoase, de unde posibilitatea apariției unor reacții adverse.

În ansamblu, indivizii reacționează diferit la acțiunea aceluiași medicament datorită diferențelor existente, atât în plan fiziologic, cât și patologic, între oameni. Dintre factorii fiziologici care influențează efectele farmacologice sunt de menționat greutatea și suprafața corporală, vârsta, sarcina și lactația. Stările patologice proprii fiecărui organism pot influența efectul medicamentelor. Spre exemplu, în insuficiența renală sau hepatică avansată, este redusă epurarea medicamentului, fiind favorizată toxicitatea acestuia. Influențele de ordin psihic pot și ele să aibă o importanță în terapia umană. Nu este de neglijat efectul *placebo*, care se poate datora sugestiei sau autosugestiei și care survine independent sau puțin dependent de efectele farmacologice ale respectivului medicament. Acest efect placebo este avantajos în terapie și trebuie cultivat de către medic și asistent, pentru că poate întări efectul propriu al medicamentului.

Variațiile cantitative în răspunsul la medicamente pot fi importante clinic. Un anumit individ poate fi hiporeactiv sau hiperreactiv la un medicament, ceea ce are drept consecință scăderea sau creșterea intensității efectului unei anumite doze comparativ cu efectul observat la majoritatea indivizilor.

Intensitatea efectului la o anumită doză de medicament se poate schimba pe parcursul terapiei. Astfel, poate scădea reactivitatea organismului pe parcursul administrării continue a unui medicament, cu apariția unui **fenomen de toleranță**. Așa se întâmplă după tratamentul îndelungat cu analgezice, sedative și hipnotice, laxative etc. Aceasta face necesară creșterea ulterioară a dozajului medicamentului respectiv, pentru a se obține efectul dorit. Când reactivitatea la o

Scanned with OKEN Scanner

substanță exogenă scade rapid după administrarea sa, este vorba despre **fenomenul de tahifilaxie**. Așa se întâmplă după administrarea repetată de efedrină sau alte simpatomimetice indirecte care acționează similar cu aceasta.

Aceste fenomene adaptative își au originea tot la nivelul receptorilor farmacologici care sunt influențați chiar de prezența agonistului fie prin scăderea numărului lor (*down-regulation*), fie prin reducerea capacității de cuplare a ligandului (desensibilizare). Apare tahifilaxia sau toleranța, care sunt la originea scăderii efectului medicamentului în cauză. Pe de altă parte, apare fenomenul de „overshoot", care se manifestă prin instalarea **sindromului de abstinență** la oprirea bruscă a administrării îndelungate a unui agonist, cu accentuarea efectelor opuse acțiunii acestuia (ex. excitabilitate și insomnie după oprirea administrării hipnoticelor). Fenomene similare pot apărea după administrarea cronică a unui antagonist, dar mecanismul implicat ține de creșterea reactivă a numărului de receptori și apariția unui răspuns exagerat în prezența unor concentrații fiziologice de agonist (ex. tahicardie după oprirea bruscă a unui beta-blocant – propranolol).

În practica clinică, de cele mai multe ori, bolnavii primesc un număr relativ mare de medicamente, care prezintă un risc crescut de a produce diferite reacții adverse, atât proprii fiecărui medicament în parte, cât și datorate asocierii acestora. Se produc așa-numitele **interacțiuni medicamentoase** care pot avea, de cele mai multe ori, efecte nedorite asupra organismului bolnav. Din aceste considerente, este necesară o cunoaștere a modului în care medicamentele administrate concomitent unui bolnav pot interacționa între ele, pentru a evita asocierile nedorite și a modifica, la nevoie, dozajul uneia sau alteia dintre substanțele administrate.

1.3. Farmacotoxicologia generală

Farmacotoxicologia este acea parte a farmacologiei care studiază în ansamblu efectele adverse pe care le pot avea medicamentele asupra organismului uman. **Reacțiile adverse** se definesc ca fenomene nocive pentru sănătate, care apar la dozele de medicament folosite în mod uzual în scop profilactic, curativ sau pentru diagnostic. Ele trebuie deosebite pe de o parte de efectele nedorite de ordin farmacodinamic, care nu sunt dăunătoare sănătății (ex. uscăciunea gurii sau constipația produse de atropină). Pe de altă parte, se descriu fenomene de intoxicație acută, care apar la utilizarea unui medicament în doze mari, care le depășesc cu mult pe cele utilizate în terapeutică.

Frecvența reacțiilor adverse este diferită în funcție de medicament, dar și de organismul tratat, în speță de caracteristicile sale fiziologice (legate de vârstă, sex, graviditate etc.) sau patologice (boli asociate, insuficiența organelor de epurare etc.). Reacțiile adverse la un anumit medicament pot fi considerate frecvente dacă apar în peste 10% dintre cazuri, ocazionale – între 1 și 10%, rare – în mai puțin

Scanned with OKEN Scanner

de 1% dintre cazuri, foarte rare – în sub 0,1% dintre cazuri și necuantificabile (cazuri izolate).

Majoritatea reacțiilor adverse la medicamente sunt puțin importante și în general reversibile la oprirea administrării substanțelor medicamentoase. Altele pot fi însă reacții grave, chiar cu consecințe fatale asupra organismului uman. Din cauza utilizării unui număr din ce în ce mai mare de medicamente și implicit a posibilității de apariție a variate reacții adverse, se poate pune problema unei adevărate patologii generate de medicamente, numită **patologie iatrogenă**.

Când frecvența reacțiilor adverse este relativ mare, acestea sunt în general depistate înaintea introducerii medicamentelor în terapeutică. În schimb, cele cu o frecvență foarte mică se decelează de obicei în primii ani de utilizare clinică a substanței respective. Pentru identificarea acestui tip de reacții apărute după comercializarea medicamentelor este necesar să fie operațional un sistem de supraveghere continuă a acestora, sistem numit **farmacovigilență**. În acest sens, fiecare cadru medical (medic, asistentă) are obligația de a semnala orice reacție adversă constatată în practica sa clinică și care ar putea avea o legătură cu administrarea unei anumite substanțe medicamentoase.

1.3.1. Tipuri generale de reacții adverse

În funcție de mecanismele de producere, reacțiile adverse pot fi de tip **toxic**, de tip **idiosincrazic** și de **tip alergic**. La acestea se adaugă **dependența**, care poate fi considerată un caz particular de reacție toxică.

Reacțiile adverse de tip toxic sunt dependente de doză, deci sunt cu atât mai frecvente și mai grave cu cât dozele sunt mai mari. Gravitatea lor variază de la simple tulburări funcționale, la leziuni ale unor aparate și sisteme și, în cazurile cele mai severe, pot determina moartea individului. Parametrul care măsoară toxicitatea acută a unei substanțe este doza letală 50 (DL50), ce reprezintă doza care omoară jumătate dintre animalele de laborator. Un alt parametru important, care măsoară eficacitatea unui medicament, este doza eficace 50 (DE50), iar raportul dintre DL50 și DE50 se numește **indice terapeutic** (IT). Acesta este foarte important pentru aprecierea toxicității și implicit a siguranței în utilizare a unei anumite substanțe. Conform normelor internaționale, IT trebuie să fie de minim 10, adică doza letală trebuie să fie de cel puțin 10 ori mai mare decât doza eficace. În practica clinică se folosesc totuși medicamente cu IT mai mic decât 10 (digitalicele, anticanceroasele), deoarece beneficiul realizat de acestea în unele boli grave depășește riscul asumat. În principiu, o substanță este cu atât mai sigură cu cât indicele său terapeutic este mai mare, deci cu cât doza toxică este mai îndepărtată de doza terapeutică, în sensul că mici creșteri ale acesteia din urmă nu provoacă efecte toxice.

Uneori reacții toxice pot să apară la doze uzuale, apropiate de cele terapeutice. Acestea sunt influențate de factori dependenți de bolnav (reactivitate biologică particulară, cu o sensibilitate crescută la medicamentul respectiv, insuficiența organelor de epurare – ficat, rinichi – care afectează procesul de inactivare metabolică și/sau de eliminare a medicamentelor sau anumite stări patologice de organ

Scanned with OKEN Scanner

sau afecțiuni metabolice ale bolnavului respectiv). Dintre factorii favorizanți ai toxicității unei anumite substanțe medicamentoase sunt de menționat:

- indicele terapeutic mic (digitalice, anticanceroase);
- biodisponibilitatea variabilă a substanței active din anumite forme farmaceutice;
- folosirea unor căi de administrare cu risc toxic mare (ex. injecțiile intravenoase cu aminofilină, adrenalină);
- schemele de administrare inadecvate, care pot favoriza creșterea nivelului plasmatic al medicamentului, cu risc potențial de acumulare (digitalicele, amiodarona);
- interacțiunile medicamentoase semnificative clinic.

Tratamentul unei reacții de tip toxic se suprapune practic cu cel al intoxicației cu substanța respectivă. În primul rând, se oprește administrarea medicamentului și se încearcă îndepărtarea acestuia din organism, în funcție de calea pe care a fost administrat. Astfel, dacă s-a dat pe cale orală cu maxim 8 ore înainte, se pot provoca vărsături sau se fac spălături gastrice, nu însă și pentru substanțele caustice, care pot afecta toxic esofagul. Se poate da și cărbune medicinal pentru adsorbția medicamentului la nivelul tubului digestiv. Pentru eliminarea mai rapidă a substanței active, sunt utile purgativele (eliminare digestivă) sau diureticele (excreție renală). Pentru grăbirea excreției, se poate modifica pH-ul urinar (în cazul medicamentelor acide – barbiturice – se alcalinizează urina, iar în cazul celor bazice – amfetamina, amitriptilina – se acidifică urina) pentru a crește polaritatea moleculelor în urină, cu scăderea reabsorbției lor tubulare și grăbirea eliminării urinare. Pentru medicamentele care se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice se poate apela la dializa extrarenală. Uneori, există anticorpi specifici care pot fixa medicamentul (ex. pentru digoxină). Pentru anumite substanțe, există antidoturi care acționează invers decât toxicul, prin mecanism antagonist competitiv, cu deplasarea acestuia de pe receptori (ex. în intoxicația cu morfină sau heroină, se administrează naloxonă sau nalorfină).

În funcție de gravitatea intoxicației, foarte importante sunt măsurile de susținere a funcțiilor vitale (respirație artificială, bronhoaspirație, menținerea tensiunii arteriale) și tratamentul manifestărilor intoxicației respective (convulsii, febră, stări de agitație etc.).

În general, reacțiile adverse de tip toxic sunt mai puțin grave decât intoxicațiile propriu-zise, fenomenele clinice fiind, de obicei, reversibile la oprirea medicamentului respectiv și la măsuri simple de tratare a simptomelor apărute.

Unele tipuri particulare de reacții adverse de tip toxic sunt **efectele adverse dismorfogene și teratogene, precum și efectele mutagene și cancerigene.**

Efectele dismorfogene constau în apariția defectelor morfologice la produsul de concepție, în cazul administrării unui anumit medicament la femeia însărcinată. Când defectul este major și apar anomalii anatomice majore, cu caracter de monstruozitate chiar, se numește **teratogen.**

Efectele mutagene constau în producerea de către un medicament a unor mutații genetice cu afectarea fenotipului chiar după mai multe generații. Dintre medicamentele cu efect mutagen cert sunt de menționat citostaticele anticanceroase și imunodepresivele. Reglementările actuale nu permit introducerea în

Scanned with OKEN Scanner

terapeutica umană a medicamentelor cu risc mutagen, cu excepția celor indispensabile (ex. citostaticele la bolnavii neoplazici).

Efectele adverse cancerigene constau în producerea unor cancere sub efectul medicamentelor respective. În mod normal, medicamentele dovedite cancerigene în studiile pe animale de laborator nu sunt permise în terapia umană. Excepție de la această regulă fac substanțele anticanceroase, care pe lângă avantajul de a trata neoplazia aflată în curs, pot induce un nou cancer bolnavului respectiv.

Reacțiile adverse idiosincrazice sunt independente de doză. Ele apar după administrarea substanței în doze uzuale la persoane cu o sensibilitate crescută, determinată genetic, la substanța respectivă.

Ele pot apărea din cauza unui deficit genetic al enzimei care intervine în metabolismul medicamentului, caz în care se manifestă clinic ca o intoxicație la substanța respectivă (ex. apneea toxică la suxametoniu, datorată deficitului de pseudocolinesterază). Alt tip de reacții idiosincrazice este datorat unei reactivități tisulare neobișnuite, cu existența unor defecte enzimatice, fapt ce determină apariția unor reacții adverse complet diferite de efectele normale ale medicamentului. Un exemplu este deficitul genetic de glucozo-6-fosfat dehidrogenază din hematii, cu declanșarea hemolizei la doze uzuale de chinină, chinidină, acid nalidixic, fenacetină, unele sulfamide, sulfone, primachină.

Reacțiile adverse alergice sunt efecte nocive ale medicamentelor care apar prin mecanism imun. Sunt independente de doză, deoarece pot apărea chiar la doze foarte mici de medicament. Condiția este ca persoana să fie în prealabil sensibilizată la medicamentul respectiv, adică să fi intrat în contact cu acesta în urmă cu minim 7 zile. Aceste reacții implică de cele mai multe ori formarea unor complexe antigen-anticorp. Medicamentul ca atare, sau un metabolit al acestuia, funcționează de obicei ca o haptenă care se fixează de proteinele organismului, cărora le modifică structura, acestea nemaifiind recunoscute de sistemul imun, devenind antigene. Acestea declanșează sinteza de anticorpi specifici – așa-numita sensibilizare – care se dezvoltă după o latență de 7-14 zile. Dintre căile de administrare ale unui medicament, cea mai sensibilizantă este cea locală (cutaneo-mucoasă), deși reacțiile alergice cele mai grave apar după administrarea injectabilă, în special intravenoasă sau intramusculară. Alergia se menține pe perioade lungi de timp, uneori chiar toată viața individului. Alergia este încrucișată pe grupe chimice de medicamente, deoarece o persoană alergică la o anumită substanță medicamentoasă este, de obicei, alergică și la alți compuși înrudiți structural (ex. clasa penicilinelor sau a sulfamidelor). Există 4 tipuri de reacții alergice (clasificarea Coombs și Gell, 1964) care diferă prin mecanismele imunologice de producere și prin manifestările lor clinice.

Reacțiile alergice de tip I - anafilactice – sunt reacții rapide care apar după cuplarea antigenului (medicamentul) cu anticorpii (imunoglobulinele E – reaginele) de pe suprafața mastocitelor și a bazofilelor. Consecutiv, se eliberează autacoizi, cum ar fi histamina, leucotrienele și prostaglandinele, care determină vasodilatație cu hipotensiune arterială, permeabilizare capilară, edeme și bronhospasm. Clinic, manifestările variază de la simple leziuni urticariene, angioedeme, crize de bronhospasm și rinite, până la reacția cea mai severă, reprezentată

Scanned with OKEN Scanner

de șocul anafilactic. Acesta este foarte grav din cauza potențialului său letal prin edem glotic, bronhospasm și colaps, cu prăbușirea tensiunii arteriale.

Reacțiile alergice de tip II - citotoxic - se produc prin formarea de anticorpi (tip IgG și IgM) împotriva celulelor pe suprafața cărora s-au fixat medicamente cuplate cu proteine. Exemple sunt anemiile hemolitice autoimune la alfametildopa, chinidină, chinină, sulfamide, leucopeniile autoimune la aminofenazonă sau la tioamide antitiroidiene sau sindromul lupus-like la hidralazină.

Reacțiile alergice de tip III - prin complexe imune - presupun formarea unor complexe imune circulante formate din antigen (medicamentul) și anticorpi (IgG sau IgM) care se fixează în pereții vaselor mici din diverse țesuturi și organe, cu activarea complementului și generarea unor procese inflamatorii. Acestea determină manifestări clinice de tip vasculite diverse, glomerulonefrite, boala serului, urticariile, edemul Quincke, eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson sau sindromul Lyell. Medicamente incriminate sunt penicilinele, sulfamidele, fenitoina, barbituricele etc.

Reacțiile alergice de tip IV - de tip întârziat, mediate celular – apar după sensibilizarea limfocitelor de tip T, care eliberează limfokine. Se produc manifestări cutanate de tip dermatită de contact. Contactul cutanat direct al unui organism sensibilizat anterior cu o substanță chimică duce la formarea, după 24-48 de ore, la locul de contact, a unui eritem, cu edem sau veziculație. Substanța chimică este de obicei o moleculă mică, ce se comportă ca o haptenă prin combinarea cu proteinele din piele. Se formează astfel un antigen ce va fi preluat de celulele purtătoare de antigen (celulele Langerhans din piele), cu declanșarea răspunsului imun de către limfocitele T. Diagnosticul reacției de hipersensibilitate întârziată se face prin două metode: testele epicutane (prin aplicarea pe tegument de rondele de hârtie de filtru îmbibate cu substanța chimică de cercetat și citirea după 48 de ore) și testele de transformare limfoblastică (TTL) care constau în punerea în contact în cultură a limfocitelor bolnavului cu alergenul incriminat și calcularea numărului de blaști după 72 de ore.

Diagnosticul pozitiv al reacțiilor alergice la medicamente se stabilește, în general, ca în cazul multor boli cunoscute, pe baza datelor obținute din anamneză, din examenul clinic și din investigațiile paraclinice. În cazul particular al reacțiilor alergice, datele obținute din istoricul bolii (anamneza) sunt de o importanță covârșitoare. Este necesar să se stabilească dacă o persoană a mai venit în contact cu medicamentul respectiv sau cu o substanță înrudită chimic cu acesta și dacă a prezentat sau nu fenomene alergice. Dacă se stabilește cu certitudine (prin anamneză și, eventual, prin teste paraclinice) că persoana este alergică la un anumit medicament, în general acesta va fi contraindicat pe viitor. Totuși, dacă situația clinică impune terapia cu acel medicament (ex. penicilină, insulină), iar reacția alergică este de tip I (anafilactic), se poate încerca o desensibilizare specifică, cu condiția îndeplinirii unor criterii stricte. Cu toate că se pot obține rezultate bune în urma desensibilizării, această metodă rămâne de excepție, cu risc ridicat pentru pacient, atât pe parcursul efectuării desensibilizării, cât și ca rezultate ulterioare.

Dacă rezultatul anamnezei este incert, adică nu se poate afirma cu siguranță existența unei alergii la un anumit medicament, este bine ca administrarea

Scanned with OKEN Scanner

acestuia să se facă după o prealabilă testare cutanată a sensibilității și sub supraveghere strictă, cu intervenție specifică la nevoie.

Un caz particular de reacții adverse de tip toxic îl reprezintă **toxicomania și dependența**. Aceasta este de fapt o stare de **intoxicație cronică**, care apare în special după consumul în doze mari și pe durată lungă a unor medicamente care, de cele mai multe ori, au acțiuni de tip psihofarmacologic – euforizante, stimulante psihomotorii, halucinogene, sedative. Printre substanțele cu potențial de a induce dependență sunt de menționat: morfina, heroina și alte opioide, amfetaminele, cocaina, cafeina, nicotina, alcoolul etilic, barbituricele, benzodiazepinele, lisergida (LSD), marijuana, hașișul.

Toxicomania și dependența presupun, în forma lor completă, 4 tipuri de manifestări definitorii:

- **dependența psihică**, care este o stare psihică ce îl determină pe individ să consume în mod repetat un toxic pentru a obține un anumit efect așteptat de el;
- **dependența fizică** se manifestă de fapt prin apariția, la oprirea bruscă a administrării unei substanțe medicamentoase, a **sindromului de abstinență** caracteristic. Acesta prezintă simptome ce corespund unor efecte inverse celor produse de medicamentele sau toxicele respective. Sindromul de abstinență este încrucișat pe grupe farmacodinamice de substanțe (ex. de tip alcool – barbiturice sau de tip opioid). Sindromul de abstinență este mai grav în cazul substanțelor cu acțiune intensă și de durată scurtă;
- **toleranța** reprezintă diminuarea progresivă a efectului odată cu repetarea administrării și impune necesitatea creșterii dozei pentru a obține efectul scontat. Toleranța interesează de obicei atât efectele psihofarmacologice așteptate, cât și efectele toxice, motiv pentru care toxicomanii pot suporta doze mari dintr-o substanță medicamentoasă, doză care ar omorî o persoană obișnuită. Toleranța poate fi atât de natură farmacocinetică (fenomene de autoinducție enzimatică, cu stimularea procesului de metabolizare) cât și farmacodinamică (scăderea reactivității receptorilor sau dezvoltarea unor procese adaptative de sens contrar efectului medicamentului respectiv);
- **psihotoxicitatea** constă în producerea de către drog a unor manifestări toxice de ordin psihofarmacologic (tulburări de comportament, stări euforice, de tip maniacal, halucinații etc.).

Tratamentul dependenței este dificil și urmărește în paralel atât aspectul medical, cât și pe cel psihosocial.

1.3.2. Reacțiile adverse ale medicamentelor apărute la nivelul regiunii orofaciale

Reacțiile adverse ale medicamentelor, apărute la nivelul regiunii orofaciale, sunt numeroase și foarte diverse. Printre cele mai frecvente se numără xerostomia sau uscăciunea gurii (80%), disgeuzia sau tulburările gustului (47%) și diverse stomatite (34%).

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile adverse medicamentoase la nivelul regiunii orofaciale pot interesa **glandele salivare, mucoasa bucală** (linguală, jugală, gingivală, receptorii gustativi, gingiile), **buzele, dinții**, precum și **inervația** acestei regiuni.

1. Tulburările ce afectează **glandele salivare** sunt reprezentate în primul rând de **xerostomie**, care, așa cum s-a menționat anterior, este cea mai frecventă reacție adversă medicamentoasă de la nivelul regiunii orofaciale. Aceasta este determinată de o multitudine de substanțe medicamentoase, de tutun, alcool sau băuturi răcoritoare ce conțin cafeină. Mecanismele apariției xerostomiei post-medicamentoase sunt variate, fiind legate în principal de blocarea receptorilor muscarinici M_3, care mediază neurotransmisia colinergică la nivelul glandelor salivare. Pe lângă aceștia sunt implicați și receptorii α_1-adrenergici, a căror blocare are efecte similare.

În afară de acțiunea propriu-zisă a medicamentelor, respectiv de blocarea receptorilor M_3 sau α_1, cu apariția unei hiposalivații obiective, există o serie de patologii asociate, cum ar fi maladia canceroasă, diabetul, diverse afecțiuni psihice (depresie, anxietate etc.) sau chiar anumiți factori psihologici (frica, emoția etc.), care pot induce o uscăciune a gurii din cauze subiective. La acestea se poate adăuga reducerea fiziologică a secreției salivare la vârstnici sau patologică, în diverse afecțiuni ale glandelor salivare. În toate aceste situații, consumul de medicamente cu efect de scădere a secreției salivare se supraadaugă afecțiunilor preexistente ale pacienților și manifestarea clinică este accentuată, fiind greu suportată de către pacient.

Clasele de medicamente ce produc frecvent xerostomie sunt reprezentate în primul rând de substanțele care blochează receptorii muscarinici, acesta fiind mecanismul lor principal de acțiune: atropina și compușii înrudiți (bromură de ipratropiu, tiotropiu, pirenzepină, trihexifenidil), unele substanțe utilizate pentru tratamentul vezicii hiperactive (oxibutinină), unele antiemetice sau antispastice (scopolamina, butilscopolamina). Numeroase alte clase de medicamente acționează prin alte mecanisme, dar au ca reacție nedorită și blocarea receptorilor muscarinici, cu toate implicațiile legate de aceasta. Dintre acestea sunt de menționat antidepresivele, în special cele triciclice (imipramina, amitriptilina), neurolepticele, în special cele fenotiazinice (proclorperazina), dar si unele neuroleptice atipice (olanzapina, risperidona, quetiapina), antihistaminicele anti-H_1 de primă generație, care traversează bariera hematoencefalică (prometazina, clorfeniramina, difenhidramina, clemastina, ciproheptadina).

Alte clase de medicamente sunt blocante ale receptorilor α_1-adrenergici sau inhibitoare ale transmisiei adrenergice prin diferite mecanisme și induc xerostomie. Dintre acestea sunt de menționat unele antihipertensive: α-blocantele neselective sau selective pe receptorii α_1, ganglioplegicele (trimetafan), neurosimpatoliticele (metildopa, guanetidină, clonidină), beta-blocantele (prin blocarea simpaticului central și a receptorilor β_1-adrenergici din glandele salivare).

În plus față de acestea sunt o serie întreagă de alte clase de medicamente care produc, într-o măsură mai mare sau mai mică, xerostomie, prin mecanisme diverse. Dintre acestea sunt de menționat opioidele, benzodiazepinele și alte hipnotice (zopiclonă), canabinoidele, blocantele receptorilor H_2 și ale pompei de protoni (omeprazol), antimigrenoasele agoniste serotoninergice (sumatriptan,

Scanned with OKEN Scanner

rizatriptan), miorelaxantele agoniste ale receptorilor α_2 (tizanidina), litiul, citotoxicele anticanceroase, retinoizii aromatici (isotretinoin, etretinat), antiviralele anti-HIV (didanozina), anorexigenele (amfetamina, sibutramina, fenfluramina), decongestivele (pseudoefedrina), unele antiaritmice (propafenona), sucralfatul, unele diuretice (tiazide, furosemid, triamteren).

Tot la nivelul glandelor salivare, anumite medicamente pot induce diverse efecte nedorite, cum ar fi:

- **Hipertrofia glandelor salivare** este indusă în special de unele antiinflamatorii nesteroidiene – AINS (fenilbutazonă, oxifenbutazonă, naproxen), de clorhexidină (antiseptic din diverse soluții de igienă orală), substanțe de contrast iodate, clozapină (antipsihotic care poate produce și sialoree);
- **Durerile la nivelul glandelor salivare** pot fi induse de blocante ale canalelor de calciu (nifedipină, nicardipină), sulfamide, agenți antitiroidieni, fenilbutazonă, nitrofurantoină, blocante H_2 (cimetidină, famotidină), ganglioplegice (guanetidină), clonidină, metildopa, citostatice anticanceroase cu acțiune citotoxică, fenotiazine, substanțe de contrast iodate;
- **Hipersalivația** sau **sialoreea** este produsă în principal de anticolinesterazice, prin acumularea de acetilcolină la nivelul receptorilor muscarinici din glandele salivare. Sialoree mai pot produce aminoglicozidele (gentamicina, kanamicina, tobramicina), amiodarona, substanțele de contrast iodate, buspirona, haloperidolul, unele benzodiazepine (alprazolam, clonazepam), ketamina, clozapina, precum și pentoxifilina;
- **Colorarea salivei** precum **și a altor secreții glandulare** în roșu-oranj poate fi indusă de tratamentul cu rifampicină, rifabutină, levodopa sau clofazimină.

2. **Tulburările senzației gustative** pot fi diverse, de la reducerea acuității gustative (hipogeuzie), la modificări ale senzației gustative (disgeuzie), până la pierderea gustului (ageuzie). Medicamentele implicate acționează fie prin interferarea cu compoziția chimică sau cu fluxul salivar, fie prin afectarea funcției receptorilor gustativi sau a transmiterii semnalului nervos. Inhibitorii enzimei de conversie (captopril, enalapril, perindopril, ramipril, quinapril) pot produce disgeuzie, care este auto-limitată și reversibilă după câteva luni de tratament. Diminuarea până la dispariția senzației gustative poate fi dată de isotretinoin, litiu, biguanide antidiabetice, claritromicină, terbinafină, griseofulvină, metronidazol, rifampicină, clorhexidină și lansoprazol. Alte tulburări ale gustului pot fi date de amfetamine, amitriptilină, azatioprină, metotrexat și alte citostatice, săruri de aur, propafenonă, amrinonă, blocante ale canalelor de calciu (nifedipină, diltiazem), atorvastatină, tiazide, zopliconă, fluoxetină etc.

3. **Afectarea mucoasei cavității bucale** este complexă. Diferite substanțe cu rol caustic sau iritant (acidul tricloracetic, peroxidul de hidrogen – apa oxigenată, violetul de gențiană, salicilații din compoziția pastelor de dinți sau diferite produse de îngrijire a mucoasei orale) pot induce arsuri ale mucoasei bucale, urmate de descuamație sau chiar ulcerație. Unele AINS, izoprenalina, cocaina, antitiroidienele sau beta-blocantele pot cauza și ele ulcerații orale.

Alte reacții adverse medicamentoase apărute la nivelul mucoasei orale sunt:

- **Erupțiile fixe post-medicamentoase (stomatitele de contact)** constau în ulcerații repetate pe aceleași zone, apărute ca reacție la administrarea unui

Scanned with OKEN Scanner

anumit medicament (anestezice locale, sulfamide, tetracicline, antiseptice, fenacetină, barbiturice), sau după utilizarea unor gume de mestecat, ape de gură, paste de dinți, materiale dentare: amalgam, fixatori dentari, nichel.

- **Ulcerațiile la nivelul mucoasei cavității bucale** sunt cel mai adesea induse de agenți antineoplazici, citotoxici (metotrexat, 5-fluorouracil, doxorubicină, mercaptopurină, bleomicină) sau de agenți imunosupresori. Aceste două clase de medicamente pot favoriza apariția, la nivelul acestor ulcerații ale cavității bucale, a infecțiilor oportuniste secundare determinate de virusuri (virusul *herpes simplex* de tip 1, citomegalovirus, virus varicelo-zosterian), de bacterii Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Escherichia coli, Enterobacter, Proteus* etc.) sau de fungi (*Candida*).
- La nivelul buzelor și mucoasei orale pot apărea **leziuni displazice (leucoplazie) sau maligne (carcinom spinocelular)** la pacienții aflați sub tratament imunosupresor sau antineoplazic.
- Medicamentele administrate sistemic pot induce la nivelul mucoasei bucale **leziuni caracteristice anumitor maladii dermatologice**:
  - pemfigoid bulos sau pemfigus – compuși tiolici, penicilamina, fenoli, rifampicina;
  - eritem polimorf – barbiturice, benzodiazepine, fenitoină, carbamazepină, fenotiazine, salicilați, piroxicam, fenilbutazonă, sulindac, săruri de aur, omeprazol, tetracicline, ampicilină, clindamicină, sulfamide, etambutol, rifampicină, ape de gură ce conțin iod;
  - lupus eritematos cu manifestări orale. Acesta poate fi declanșat de peste 70 de agenți terapeutici, printre care cel mai frecvent implicați sunt procainamida și hidralazina, alături de fenitoină, clorpromazină, izoniazidă, metildopa, beta-blocante și sulfamide;
  - erupții lichenoide care pot fi declanșate de multe substanțe medicamentoase, cum ar fi antimalaricele (clorochină, mepacrină), sărurile de aur, AINS, penicilamină, inhibitori ai enzimei de conversie, inhibitori ai proteazei HIV, fenotiazine, diuretice tiazidice, săruri de bismut, chinină, clonidină, materiale dentare restaurative (amalgam-ul, compozitele, sărurile de mercur, aurul, cobaltul);
- **Candidozele orale** apar frecvent ca răspuns la terapia cu antibiotice cu spectru larg, cu corticosteroizi (sistemici sau inhalatori) sau cu alți agenți imunosupresivi (ciclosporină, ciclofosfamidă) sau citotoxici. Tot la acești pacienți pot apărea și suprainfecții virale cu virusul Epstein-Barr sau cu papilomavirusuri (leucoplazie păroasă orală pe limbă și planșeul bucal sau leucoplazie a buzelor);
- **Pigmentarea mucoasei orale**, inclusiv a gingiilor, poate fi cauzată de amalgam, coroane din aur sau alte metale (mercur, argint, zinc, bismut), antibiotice (minociclină), contraceptive orale, antivirale anti-HIV, antimalarice, fenotiazine, fenitoină etc.;
- **Hiperplazia gingivală** este indusă de fenitoină, ciclosporină, blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridine (nifedipină, amlodipină), diltiazem, verapamil, imunosupresoare (ciclosporină), contraceptive orale, alte antiepileptice (valproat de sodiu, vigabatrină). Hiperplazia gingivală apare la câteva

Scanned with OKEN Scanner

luni după începerea terapiei, este de obicei generalizată și răspunde în general slab la îndepărtarea plăcii dentare sau reducerea/eliminarea terapiei.

4. Edemul buzelor și al mucoasei linguale, inclusiv angioedemul Quincke, se produce prin mecanism **alergic** (reacții de hipersensibilitate de tip I) și este cauzat mai frecvent de peniciline, cefalosporine, anestezice locale, inhibitori ai enzimei de conversie, aspirină, barbiturice și chiar și de latexul din mănușile medicului.

În același timp, poate apărea **edem non-alergic** al **buzelor** sau al **limbii** în primele săptămâni de tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie sau chiar după o utilizare îndelungată a acestora. Acest edem mucos este cauzat de creșterea nivelului de bradichinine. Unele paste de dinți anti-tartru pot cauza hiperplazie gingivală, linguală sau a mucoasei orale.

Cheilitele apar prin contactul buzelor cu cosmetice sau alimente, dar pot fi implicați și agenți citotoxici, fenotiazine, AINS, retinoizi, psoraleni, inhibitori ai proteazei HIV.

5. La nivelul regiunii orofaciale, pot apărea diverse **neuropatii**, cum ar fi:

- parestezii ale trigemenului determinate de interferonul alfa, vincristină, labetalol, inhibitori ai proteazei HIV sau chiar unele anestezice locale (articaina, prilocaina);
- mișcări faciale involuntare, distonii sau disartrii pot fi determinate de fenotiazine, butirofenone, antidepresive triciclice, metoclopramid, antispastice, metildopa. Antipsihoticele pot determina dischinezii tardive, iar carbamazepina poate da mișcări linguale anormale ;
- durere sau disestezie la nivelul regiunii orofaciale pot da unii inhibitori ai enzimei de conversie (captopril, lisinopril).

6. Halitoza (miros neplăcut al cavității bucale) poate fi determinată de medicamente ce induc xerostomie, dar și de izosorbid dinitrat, dimetilsulfoxid (DMSO), alcool, citotoxice, cloralhidrat etc.

7. La nivelul **dinților**, diverse substanțe pot induce modificări de culoare și formă. Printre agenții incriminați se numără clorhexidina, fluorurile, diverși acizi, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, nitrofurantoina, inhibitori ai enzimei de conversie (ramipril, enalapril, lisinopril) și propafenona. Alte substanțe pot induce modificări de rezistență ale dinților și afecțiuni ale smaltului dentar, favorizând apariția cariilor. Printre acestea se numără tetraciclinele, morfina, antidepresivele triciclice, litiul și unele antineoplazice.

1.3.3. Reacțiile adverse ale citostaticelor anticanceroase la nivelul cavității bucale

O clasă aparte de medicamente o reprezintă **citostaticele anticanceroase**, care induc adeseori complicații importante la nivelul mucoasei orofaringiene. Managementul bolii canceroase este complex și include protocoale de chimio- și radioterapie din ce în ce mai agresive. Complicațiile acestor terapii sunt multiple, iar cele de la nivelul cavității bucale au un impact important asupra calității vieții pacientului și asupra desfășurării tratamentului. Prevenirea și tratarea cu succes a

Scanned with OKEN Scanner

acestor complicații orale pot reduce durerea, suferința și dizabilitățile secundare și, în același timp, pot ameliora complianța la tratament.

Complicațiile orale ale chimioterapiei anticanceroase pot apărea prin **citotoxicitate directă** asupra mucoasei orale, inclusiv asupra glandelor salivare, sau **indirect**, prin afectarea altor țesuturi și organe. Efectele toxice directe asupra mucoasei orale sunt cauzate de *turnover*-ul ridicat al celulelor epiteliale de la acest nivel, care le face mai vulnerabile la acțiunea citostaticelor. La această acțiune citotoxică directă asupra mucoasei se adaugă disfuncția glandelor salivare, cu xerostomie (uscăciunea gurii) și scăderea funcției de barieră îndeplinită de către salivă. În plus, se pot produce iritarea sau traumatizarea mucoasei bucale sau infecții cauzate de flora orală endogenă (oportunistă), exogenă sau de reactivarea unor herpesvirusuri latente, prin imunosupresia indusă de chimioterapice sau chiar de boala canceroasă.

Dintre **efectele citotoxice directe**, cea mai frecventă este **mucozita orală** sau **stomatita**, ce apare la 1-2 săptămâni după începerea terapiei citotoxice și se localizează mai ales la nivelul zonelor non-keratinizate (mucoasa bucală sau labială, latero-lingual și palatul moale). Această stomatită se vindecă de obicei la 2-4 săptămâni după ultima doză de citotoxic. Managementul acestei afecțiuni constă în primul rând în controlul durerii prin aplicare topică sau prin aerosoli de anestezice locale, de agenți protectori ai mucoasei (sucralfat topic) sau administrarea sistemică de analgezice din clasa AINS sau a derivaților opioizi. Alături de acestea se practică și crioterapia cu ajutorul cuburilor de gheață plasate în cavitatea bucală pe parcursul administrării unor citostatice în bolus i.v. În plus, se recomandă spălături bucale cu antiseptice (clorhexidină), antiinflamatoare (benzidamină), antimicrobiene sau chiar terapie sistemică cu antivirale antiherpetice. Igiena cavității bucale trebuie menținută prin periaj cu o periuță moale, non-abrazivă, prin folosirea de dușuri bucale sau clătirea cu soluții călduțe saline sau bicarbonatate, după fiecare masă.

Altă acțiune directă a citostaticelor este aceea asupra funcției glandelor salivare, care încep să fie afectate la 3 săptămâni după inițierea terapiei, cu revenire la normal la câteva săptămâni sau luni după oprirea acesteia. Această acțiune diferă de afectarea uneori ireversibilă a funcției glandulare după expunerea la radioterapie locală. Managementul acestei hiposalivații sau xerostomii constă în clătirea frecventă cu soluții saline fiziologice, utilizarea de substituenți salivari (salive artificiale: Moi-stir, Xerolube, Orex) și consumul frecvent de cantități mici de apă. Se mai pot folosi diverse metode de stimulare a secreției glandelor salivare, în condițiile în care există țesut glandular funcțional. Astfel, este indicat consumul de alimente semisolide (ex. gelatine, sosuri) în asociere cu cele solide, precum și de „stimulante ale gustului" cum ar fi gume de mestecat sau bomboane. Ca medicație, sunt indicate parasimpatomimeticele – betanecol, cevimelină, pilocarpină – care stimulează direct secreția glandelor salivare. În același timp, trebuie evitate apele de gură comerciale, precum și cafeaua, ceaiul și băuturile carbogazoase de tip cola, deoarece acestea usucă mucoasa bucală.

Unele citostatice, în special toxicele fusului de diviziune, de tip vincristină, vinblastină sau paclitaxel, pot avea **efect neurotoxic direct** asupra inervației din zona oro-facială. Acest efect poate avea aspecte clinice diferite, manifestate

Scanned with OKEN Scanner

fie prin dureri (pulsatile) mandibulare sau maxilare, ce pot mima durerile dentare, dureri în zona facială (ale articulației temporomandibulare, ale urechilor sau ale gâtului), cefalee, sau prin hipersensibilitate dentară, alterarea gustului și disgeuzii (hiper sau hipogeuzii). Tratamentul acestor tulburări este simptomatic, cu analgezice non-opioide sau opioide, miorelaxante, anxiolitice sau fizioterapie (masaj ușor, aplicații de căldură umedă etc.).

Chimioterapia instituită în copilărie poate afecta dezvoltarea dentiției definitive, precum și a țesutului osos din teritoriul orofacial (alveolar, mandibular și maxilar). Toate acestea pot avea implicații ortodontice sau cosmetice (dentină sau smalț dentar hipoplastice, microdonție, chiar agenezie dentară, taurodontism).

Osteonecroza mandibulară sau maxilară este o complicație relativ recent descrisă pentru terapia cu bifosfonați administrați oral sau intravenos în osteoporoză sau în tratamentul diferitelor forme de cancer însoțite de fenomene de resorbție osoasă. Se manifestă prin denudarea oaselor mandibulare sau maxilare, cu apariția unei ulcerații cronice la nivelul mucoasei bucale, însoțită frecvent de complicații (durere, edem, suprainfecție). Tratamentul acestei complicații este practic imposibil, deoarece bifosfonatul persistă în os pe o perioadă de peste 10 ani. În această situație prevenția este esențială, prin tratarea corectă a oricărei afecțiuni dentare ce necesită terapie chirurgicală înaintea administrării intravenoase de bifosfonați (a se vedea 6.4. „Medicația osteoporozei").

Cele mai importante **efecte indirecte ale utilizării cronice a citostaticelor** sunt suprainfecțiile cavității orale datorate imunosupresiei cauzate de tratament. Problema acestor infecții este legată de posibilitatea diseminării lor sistemice, folosind ca poartă de intrare cavitatea orală. Cele mai frecvente **suprainfecții** sunt cele **fungice**, cauzate în principal de specia *Candida* și, mai rar, de *Aspergillus*. În infecțiile orale superficiale, tratamentul se face cu antimicotice topice (clotrimazol, miconazol, nistatină). În infecțiile mai persistente sau local invazive se utilizează antimicotice pe cale sistemică (fluconazol, itraconazol, ketoconazol). În infecțiile fungice sistemice, profunde, la pacienți imunocompromiși, se utilizează amfotericina B sau caspofungina.

Suprainfecțiile virale sunt cauzate în principal de grupul de herpesvirusuri: virusul *herpes simplex* (*herpes simplex virus* – HSV) de tip I și II, virusul varicelo-zosterian (*varicella-zoster virus*-VZV), virusul citomegalic (*cytomegalovirus* – CMV) și virusul Epstein-Barr (EBV). Acestea apar frecvent prin reactivarea unui virus latent și se manifestă prin erupții veziculoase localizate sau diseminate la nivelul orofaringelui, care se pot ulterior ulcera și suprainfecta bacterian. Tratamentul se face cu medicamente antivirale sistemice ca aciclovir, valaciclovir, famciclovir și/sau ganciclovir, alese în funcție de tulpina virală.

Suprainfecțiile bacteriene sunt cauzate fie de reactivarea patogenității microorganismelor din cavitatea bucală (suprafețe mucoase, dentare, șanțuri periodontale) sau de captarea/achiziția de alte tipuri de bacterii, care nu se găsesc în mod normal în cavitatea bucală. În prezent, cel mai frecvent implicate în suprainfecțiile bacteriene sunt bacteriile Gram-pozitive, în special streptococii și stafilococii. Mucozita sau distrucția mecanică a mucoasei orale poate fi o poartă de intrare pentru bacteriile orale, declanșându-se un cerc vicios legat de agravarea severității și evoluției mucozitei orale după apariția suprainfecției. Riscul este

Scanned with OKEN Scanner

mai mare la pacienții care au materiale protetice, iar acestea trebuie corect ajustate înaintea începerii chimioterapiei. Managementul acestor suprainfecții constă de regulă în măsuri profilactice: igienă orală perfectă (spălături cu soluții orale cu clorhexidină 0,1-0,2%, irigații cu apă oxigenată, tratarea bacteriilor anaerobe ce colonizează țesutul periodontal, eliminarea mecanică non-agresivă a plăcii dentare), plasarea de antibiotice în zona periodontală (microsferule de minociclină). Dacă suprainfecția bacteriană este severă, cu manifestări sistemice, sau apare o neutropenie severă (<1.000/mm^3), se recomandă profilaxie cu antibiotice sistemice, cu spectru larg.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

2. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Dr. Oana Andreia Coman

Sistemul nervos cuprinde sistemul neurosomatic, care controlează funcțiile voluntare ale organismului, și sistemul nervos vegetativ sau autonom, ce reglează și coordonează funcțiile unor formațiuni involuntare efectoare, cum ar fi mușchii netezi, inima, glandele exocrine, viscerele, vezica biliară și urinară, uterul etc. Aceste structuri posedă mecanisme intrinseci de funcționare, în absența unui impuls nervos central.

Acțiunea sistemului nervos vegetativ se realizează prin intermediul transmisiei sinaptice între doi neuroni (sinapsă neuroneuronală) sau între un neuron și o structură efectoare (sinapsă neuroefectoare). Impulsul nervos se transmite prin intermediul unor mediatori chimici sau neurotransmițători.

Neurotransmițătorii sunt sintetizați în terminațiile axonale din butonul presinaptic și apoi depozitați în veziculele sinaptice de la acest nivel. În momentul declanșării unui impuls nervos, membrana presinaptică se depolarizează, cu deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente și creșterea puternică, dar tranzitorie, a concentrației de calciu intracelular. Consecutiv, este activată calmodulina care, la rândul său, activează o proteinkinază calciu/calmodulin-dependentă. Aceasta catalizează fosforilarea unor proteine asociate cu veziculele de depozit, cum ar fi sinaptotagmina (proteină din clasa VAMPs – *vesicle-associated membrane proteins*). Astfel, este inițiat procesul de alipire a veziculelor de membrana presinaptică, cu eliberarea cuantală a neurotransmițătorului în fanta sinaptică, printr-un proces de difuziune sau prin exocitoză.

În continuare, neurotransmițătorul interacționează specific în principal cu receptorii postsinaptici, cu declanșarea unui răspuns celular specific, de tip excitator sau inhibitor.

Terminarea efectului specific se face prin inactivarea neurotransmițătorului prin trei procese: (1) recaptare în terminația presinaptică cu depozitare în veziculele sinaptice sau metabolizare intraneuronală, (2) metabolizare în fanta sinaptică sau (3) difuziune extrasinaptică.

Sinapsa are proprietatea de a conduce impulsul nervos într-un singur sens și de a modula acest impuls în sens excitator sau inhibitor.

Sistemul nervos vegetativ diferă de sistemul nervos somatic prin componenta eferentă. În sistemul nervos somatic, fibrele eferente își au originea la nivelul sistemului

nervos central și inervează celulele musculare striate prin intermediul unei singure sinapse periferice, neuromusculare, fără alte sinapse intercalate. Spre deosebire de acesta, în sistemul nervos vegetativ, componenta eferentă este constituită din doi neuroni legați prin sinapse ganglionare, localizate în afara sistemului nervos central.

Sistemul nervos vegetativ are două componente anatomice distincte, respectiv sistemul simpatic, ale cărui fibre nervoase preganglionare își au originea în rădăcinile ventrale ale corpilor neuronali din zona toraco-lombară (T1-L3), și sistemul parasimpatic, ale cărui fibre nervoase preganglionare își au originea în rădăcinile ventrale ale corpilor neuronali din zona cranială și sacrată a axului cerebrospinal.

Sinapsele parasimpatice au ca neurotransmițător acetilcolina, iar cele simpatice au ca neurotransmițători catecolaminele, reprezentate de noradrenalină și adrenalină (fig. 2.1.).

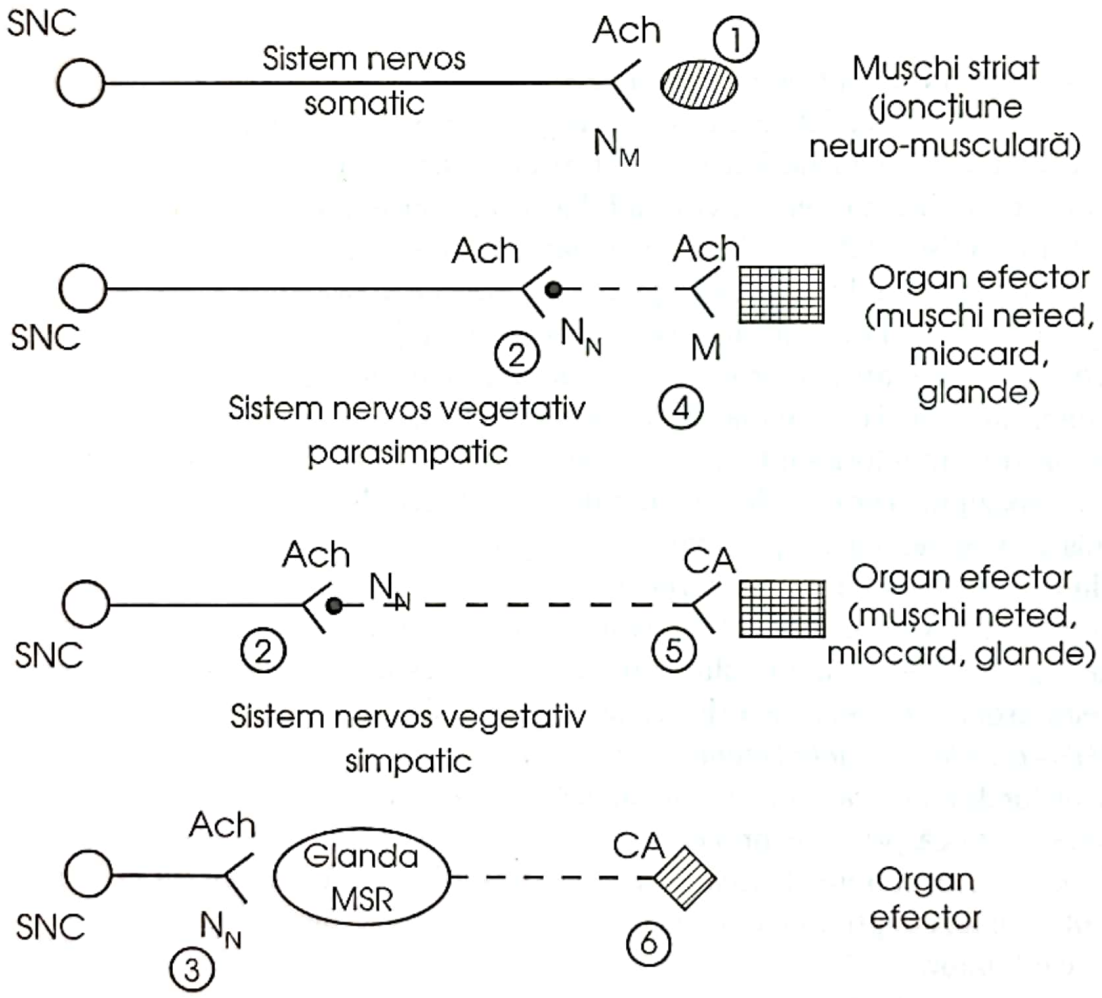


Fig. 2.1. Distribuția sinapselor colinergice și adrenergice în sistemul nervos somatic și vegetativ. Ach – acetilcolina – neurotransmițător la nivelul: 1. joncțiunii neuromusculare; 2. sinapselor ganglionare simpatice și parasimpatice; 3. medulosuprarenalei; 4. sinapselor neuroefectorii parasimpatice. CA – catecolamine (adrenalina și noradrenalina) – neurotransmițători la nivelul sinapselor terminale simpatice (5 și 6). N – receptori nicotinici (N_N și N_M); M – receptori muscarinici; _____ fibre nervoase somatice motorii sau vegetative preganglionare; – – – – fibre nervoase vegetative postganglionare.

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Sistemul colinergic

Domeniul parasimpatic sau colinergic este format din totalitatea structurilor care au ca neurotransmițător acetilcolina. Fibrele preganglionare parasimpatice își au originea în neuronii din nucleii nervilor cranieni III – oculomotor, VII – facial, IX – glosofaringian și X – vag, precum și în neuronii din măduva spinală sacrată (S2-S4).

Acetilcolina are o structură cuaternară de amoniu, fiind un ester hidrosolubil al acidului acetic și al colinei. Este sintetizată în butonul neuronal presinaptic colinergic, sub influența colinacetiltransferazei din colină, provenită din exterior prin transport activ, și a acidului acetic, provenit din acetil-coenzima A mitocondrială. Acetilcolina nou-sintetizată este depozitată în veziculele din terminațiile colinergice presinaptice. Când se declanșează un impuls nervos, acetilcolina este exocitată din granulele de depozit în fanta sinaptică. Ulterior, aceasta se fixează reversibil pe receptorii de pe membrana postsinaptică, cu efecte caracteristice.

Efectul acetilcolinei se termină rapid prin difuziune în afara spațiului sinaptic sau metabolizare rapidă intra- sau extraneuronală. Acetilcolinesteraza este enzima care hidrolizează specific și foarte rapid acetilcolina, atât intraneuronală, cât și pe cea de pe membrana postsinaptică sau din jurul sinapselor colinergice. Altă enzimă care hidrolizează acetilcolina este pseudocolinesteraza sau butirilcolinesteraza, care are o acțiune nespecifică, acționând și pe diferite alte molecule cu structură esterică (ex. succinilcolina), găsindu-se în plasmă și în alte țesuturi. Din hidroliza acetilcolinei rezultă acid acetic și colină, cea din urmă fiind recaptată în butonul presinaptic și reutilizată pentru sinteza de noi molecule de acetilcolină.

Așa cum s-a menționat anterior, acetilcolina se fixează pe receptorii specifici de pe membrana postsinaptică. Fixarea ei se datorează unei complementarități între structurile sterice ale acetilcolinei, pe de o parte, și ale situsului receptor pe de altă parte. Acetilcolina are o extremitate cationică ce se fixează pe sediul anionic al receptorului colinergic și o extremitate esterofilă care se fixează pe sediul esterofil al acestuia.

Cercetările farmacologice efectuate au arătat că receptorii colinergici diferă în ceea ce privește structura sterică a situsului receptor. În funcție de agonistul utilizat, s-au descris două tipuri de receptori colinergici:

- receptori muscarinici, notați cu M, asupra cărora acționează agonist muscarina, alcaloidul din ciuperca *Amanita muscaria;*
- receptori nicotinici, notați cu N, asupra cărora acționează agonist nicotina, alcaloid natural conținut în planta de tutun – *Nicotiana tabacum.*

Receptorii muscarinici sunt receptori în serpentină cuplați cu proteinele G (a se vedea 1.2. „Farmacodinamia generală"). Prin inginerie genică s-a descris structura lor, care diferă în funcție de a treia ansă intracelulară, fiind cunoscute cinci tipuri de receptori muscarinici, notate M_1-M_5. Receptorii M_1, M_3 și M_5 se cuplează cu proteinele Gq și prin fixarea acetilcolinei (ach) este stimulată fosfolipaza C, cu activarea sistemului mesager secund inozitol-trifosfat (IP3) și diacilglicerol (DAG), ceea ce determină creșterea concentrației intracelulare de ioni de calciu și efecte

Scanned with OKEN Scanner

stimulante. Receptorii M_2 și M_4 sunt cuplați cu proteinele Gi, iar prin fixarea ach scade cantitatea de AMPc intracelular, cu consecințe inhibitorii.

Receptorii muscarinici sunt localizați, în principal, la nivelul sinapselor parasimpatice terminale (neuroefectorii), dar și în SNC (fig. 2.1.).

Receptorii nicotinici sunt canale ionice pentru sodiu fiind formate din 5 subunități polipeptidice, dintre care două sunt α și restul de trei sunt β, γ sau δ. Fiecare subunitate este formată din câte 4 segmente transmembranare. Situsul receptor pentru ach se află pe subunitatea α și, deoarece la constituirea unui canal ionic participă întotdeauna două subunități α, pe receptor se vor cupla simultan două molecule de ach. După fixarea acestora, se deschide canalul de sodiu, cu influx de ioni de sodiu și depolarizare membranară.

Receptorii nicotinici sunt de două tipuri:

- Receptori nicotinici ganglionari N_N (de la *nodulus* – ganglion) situați la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici și parasimpatici și în sistemul nervos central (SNC) (fig. 2.1.).
- Receptori nicotinici musculari N_M (de la *musculus* – mușchi) situați la nivelul joncțiunii neuromusculare, adică al plăcii motorii din mușchii striați.

Stimularea receptorilor colinergici se realizează prin eliberarea de ach la nivel sinaptic. Efectele ach depind de distribuția receptorilor colinergici în diferite țesuturi și organe.

Acționarea receptorilor muscarinici de la nivelul sinapselor parasimpatice terminale (neuroefectorii) din organele periferice modulează intensitatea activității viscerale. În funcție de densitatea acestor receptori în diferite structuri, efectele ach pot fi de tip stimulator sau inhibitor al activității organului țintă.

La nivelul tubului digestiv, unde se află receptori de tip M_1 și M_3, ach are efecte stimulante, de favorizare a peristaltismului gastrointestinal, și de creștere a secrețiilor digestive de la nivel gastric, pancreatic, biliar și intestinal. Toate aceste acțiuni asigură progresia bolului alimentar, digestia sa și, în final, tranzitul intestinal. Ach are efecte stimulante pe receptorii M_3 din arborele traheobronșic, unde produce bronhoconstricție și creșterea secreției traheobronșice. Stimulează contracția vezicii biliare, a ureterelor și a trigonului vezical cu relaxarea sfincterelor, favorizând eliminarea secrețiilor biliare și a urinei.

Ach stimulează receptorii M_3 de la nivelul glandelor exocrine, cu creșterea secreției lacrimale, salivare, sudorale. Receptorii M_3 se găsesc și la nivel ocular, iar acționarea lor provoacă contracția mușchiului sfincter al irisului cu mioză prin contracția pupilei. În același timp se contractă mușchiul ciliar, cu bombarea cristalinului și fixarea vederii pentru aproape. Scade presiunea intraoculară prin favorizarea drenării umorii apoase. Poate să apară și o hiperemie conjunctivală tranzitorie.

Asupra aparatului cardiovascular, unde există receptori M_2, ach are în general efecte deprimante, care mimează acțiunea nervului vag: scade frecvența cardiacă, scade excitabilitatea, scade viteza de conducere atrio-ventriculară, precum și contractilitatea. Ach acționează pe receptorii M_3 vasculari și produce vasodilatație, prin eliberarea de monoxid de azot de la nivelul celulelor endoteliului vascular, care are drept rezultat creșterea concentrației de GMPciclic intracelular.

Acționarea receptorilor nicotinici produce efecte variate în funcție de tipul și localizarea acestora. Așa cum s-a menționat anterior, există două tipuri majore de

Scanned with OKEN Scanner

receptori nicotinici periferici: receptori N_N, ganglionari, și receptori N_M, de la nivelul mușchilor striați.

Stimularea receptorilor N_N ganglionari determină o mixtură de efecte parasimpatice și simpatice, care în general sunt antagoniste, rezultanta lor fiind astfel greu de prezis uneori. În funcție de predominanța și sensibilitatea receptorilor nicotinici în diferitele organe țintă, apar efecte diferite:

- Stimularea receptorilor N_N din ganglionii vegetativi parasimpatici determină eliberarea de ach în sinapsele parasimpatice terminale cu efecte de tip parasimpatic;
- Stimularea receptorilor N_N din ganglionii simpatici determină eliberarea de noradrenalină în sinapsele simpatice terminale cu efecte de tip simpatic;
- Stimularea receptorilor N_N din glanda medulosuprarenală determină eliberarea de adrenalină în circulație, cu efecte de tip simpatic;
- Stimularea receptorilor nicotinici N_M de la nivelul plăcii motorii, care este o sinapsă neuromusculară somatică, determină contracția musculaturii striate.

În SNC, unde există atât receptori muscarinici (M_1 și M_4), cât și nicotinici, stimularea colinergică are în general efecte excitatorii, cu apariția chiar a convulsiilor la doze toxice de ach.

Influențarea farmacologică a sistemului colinergic este complexă și se face fie prin activarea receptorilor de către agoniști, fie prin blocarea acestora de către antagoniști.

Medicamentele agoniste pot acționa **direct** receptorii colinergici și sunt de două feluri, în funcție de cele două categorii mari de receptori:

- Substanțe parasimpatomimetice directe, care stimulează direct receptorii muscarinici de la nivelul sinapselor parasimpatice terminale, producând efecte asemănătoare creșterii tonusului sistemului nervos parasimpatic și al vagului;
- Substanțe nicotinice, care stimulează receptorii nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici și parasimpatici și din SNC.

Agoniștii pot acționa și **indirect,** fără a se fixa direct pe receptori, numindu-se parasimpatomimetice indirecte. Ei determină creșterea disponibilului de ach la nivelul fantei sinaptice, cu consecințe stimulatorii parasimpatice.

Medicamentele antagoniste se fixează pe receptorii colinergici și îi blochează, fără a avea activitate intrinsecă, realizând un așa-numit **bloc postsinaptic.** În funcție de receptorii pe care acționează, acestea sunt de mai multe feluri:

- Parasimpatolitice, care blochează receptorii M de pe sinapsele parasimpatice terminale;
- Ganglioplegice, care blochează receptorii N_N din ganglionii vegetativi;
- Curarizante, care în funcție de mecanismul lor de acțiune pot fi: curarizante depolarizante (acționează agonist pe receptorii N_M și produc inițial stimularea plăcii motorii, urmată de paralizia acesteia) și curarizante anti-depolarizante (acționează antagonist pe receptorii N_M, producând de la început paralizie neuromusculară).

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1. Parasimpatomimeticele

Parasimpatomimeticele directe acționează agonist pe receptorii muscarinici de la nivelul sinapselor parasimpatice terminale. Acetilcolina este mediatorul endogen al sinapselor colinergice. În același timp, ea poate fi administrată din afara organismului, în principal în scopul cercetării farmacologice a efectelor stimulării colinergice. În doze mici, acetilcolina acționează pe receptorii muscarinici, iar în doze mari acționează atât pe receptorii muscarinici, cât și pe cei nicotinici. Totuși, ach nu este avantajoasă ca medicament, deoarece are o acțiune intensă, brutală, neselectivă și de scurtă durată.

În practica terapeutică se folosesc **compuși de sinteză ai acetilcolinei**, care au structură asemănătoare acesteia, dar au particularități farmacocinetice mai avantajoase: absorbție după administrare orală, durată de acțiune mai lungă și efecte predominant muscarinice. Se folosesc în clinică trei esteri sintetici ai colinei: **metacolina, carbacolul** și **betanecolul**. Indicațiile lor terapeutice actuale sunt restrânse. Carbacolul este indicat în tratamentul glaucomului, sub formă de instilații conjunctivale. Metacolina poate fi utilizată pe cale orală ca vasodilatator în afecțiuni vasculospastice, dar eficacitatea sa este limitată, iar efectele adverse, de tip parasimpatomimetic, sunt neplăcute și frecvente. Betanecolul se utilizează pe cale orală sau injectabilă ca stimulant al motilității tubului digestiv sau al vezicii urinare, în atoniile postoperatorii. ***În stomatologie***, betanecolul poate fi administrat oral pentru creșterea secreției salivare la bolnavii cu xerostomie.

Din categoria alcaloizilor naturali obținuți din plante, care au efecte parasimpatomimetice directe, de interes ***în stomatologie*** este **pilocarpina**. Ea este extrasă din frunzele arbustului *Pilocarpus jaborandi* și are acțiune în special pe receptorii muscarinici din glandele exocrine și din ochi. Are câteva indicații specifice, la nivel ocular, al cavității bucale și toxicologice. Pilocarpina se utilizează în tratamentul glaucomului sub formă de soluție oftalmică 0,5-4% în instilații conjunctivale, deoarece favorizează drenarea umorii apoase, cu scăderea presiunii intraoculare. Are dezavantajul unei acțiuni de scurtă durată, motiv pentru care aplicațiile locale se repetă la intervale de 3-6 ore.

Deoarece pilocarpina stimulează marcat secreția salivară, prin creșterea secreției glandelor parotide, submandibulare și sublinguale, ea este folosită pe cale orală în doze de 5-10 mg odată, de aproximativ 3 ori pe zi, în tratamentul xerostomiei. Efectul stimulant salivar depinde de rezerva funcțională glandulară. Xerostomia poate apărea la orice vârstă, dar se întâlnește mai frecvent la vârstnici. În general, uscăciunea gurii are cauze decelabile, cum ar fi radioterapia locală la nivelul capului și al gâtului, cu afectarea glandelor salivare, sindromul Sjögren sau tratamentul cu diferite medicamente care au ca reacții secundare nedorite efecte de tip parasimpatolitic. La dozele utilizate, pilocarpina prezintă puține reacții adverse cardiovasculare, dar poate determina hipersudorație, frisoane, greață și amețeli. Din punct de vedere toxicologic, pilocarpina este utilizată parenteral ca antidot în intoxicația cu atropină.

Cevimelina este un compus de sinteză, cu efecte farmacologice similare pilocarpinei. Stimulează selectiv receptorii muscarinici M_1 și M_3, motiv pentru care

Scanned with OKEN Scanner

prezintă mai puține reacții adverse sistemice de tip parasimpatic. În tratamentul xerostomiei, se administrează în doze de 30 mg de 3 ori pe zi.

Totuși, utilizarea parasimpatomimeticelor în tratamentul xerostomiei trebuie făcută cu discernământ, mai ales la pacienții astmatici, la cei intoleranți sau cei aflați pe alte tratamente ce pot interacționa cu acțiunile de tip parasimpatomimetic ale acestor substanțe.

2.1.2. Anticolinesterazicele

Anticolinesterazicele inhibă acetilcolinesteraza, enzimă care degradează acetilcolina din fanta sinaptică. Consecutiv, se va acumula acetilcolină la nivel sinaptic, cu consecințe stimulatoare pe receptorii muscarinici și nicotinici.

O serie de substanțe blochează tranzitor și reversibil acetilcolinesteraza, iar altele blochează enzima definitiv și ireversibil.

Anticolinesterazicele reversibile au durată limitată de acțiune deoarece, după legarea de enzimă, formează un complex lent hidrolizabil (între 2 și 6 ore). Din această clasă fac parte **ezerina** sau **fiziostigmina**, alcaloid natural cu structură aminică, ce se utilizează doar local, intraocular, în tratamentul glaucomului. **Neostigmina (miostin)**, un compus cuaternar de amoniu, nu este liposolubilă ca ezerina, deci are mai puține reacții adverse în administrare sistemică. Ca atare, ea se utilizează pe cale sistemică pentru acțiunile sale de stimulare a musculaturii netede gastrointestinale și vezicale, în atoniile digestive și vezicale post-operatorii, precum și pentru stimularea musculaturii striate, în diagnosticul și tratamentul miasteniei gravis. Patogenia miasteniei gravis constă dintr-o afectare a plăcii neuromusculare și este caracterizată printr-o oboseală musculară excesivă. Neostigmina este utilizată și ca antidot în intoxicațiile cu substanțe blocante ale plăcii motorii somatice (curarizantele antidepolarizante). Relativ recent au fost introduse în terapeutică anticolinesterazice în tratamentul bolii Alzheimer. Dintre acestea, sunt de menționat **tacrina** și **donepezilul**, care pătrund în SNC și cresc nivelul de ach la nivelul sinapselor cerebrale.

Anticolinesterazicele ireversibile formează o legătură covalentă cu acetilcolinesteraza, inactivând enzima pe durate de timp foarte lungi, chiar de sute de ore. Dispariția efectului apare practic prin sinteza de noi molecule de acetilcolinesterază. Datorită acestor efecte, anticolinesterazicele ireversibile nu pot fi utilizate ca medicamente și prezintă numai interes toxicologic. Din această clasă fac parte compușii organofosforici, dintre care unii sunt utilizați ca insecticide (paration, malation) sau ca gaze toxice de luptă (tabun, sarin, soman).

Intoxicația acută cu organofosforice este foarte gravă atât din cauza acumulării excesive de ach endogenă, cu efecte muscarinice și nicotinice intense (criza colinergică), cât și a liposolubilității lor foarte mari, ceea ce le permite absorbția rapidă și aproape completă pe orice cale de administrare, inclusiv pe tegumente și mucoase.

Simptomatologia intoxicației este caracteristică, cuprinzând hipersudorație, hipersalivație (sialoree), hiperlacrimație, bronhoree, grețuri, vărsături, colici, diaree, hipotensiune arterială cu bradicardie, mioză, fasciculații musculare și chiar convulsii care pot evolua spre paralizia musculaturii striate. Se pot asocia și simptome nervos centrale cu confuzie mintală până la comă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în primul rând în administrarea de atropină în doze mari, în injecții intravenoase de 2 mg odată, repetate la 5-10 minute până la apariția midriazei, care este un semn al atropinizării. O altă măsură specifică este administrarea de reactivatori de colinesterază (oxime), cum ar fi pralidoxima sau obidoxima, care eliberează enzima de substanța toxică, redându-i funcția. La fel de importante sunt măsurile generale de îndepărtare a toxicului, în funcție de calea de pătrundere în organism (spălarea tegumentelor, îndepărtarea îmbrăcămintii, spălături gastrice). Mai pot fi necesare măsuri suportive: aspirație traheobronșică, respirație asistată sau tratament simptomatic cu anticonvulsivante, sedative etc.

2.1.3. Parasimpatoliticele

Parasimpatoliticele sunt antagoniști competitivi ai receptorilor muscarinici de la nivelul sinapselor parasimpatice terminale.

Principalii reprezentanți sunt alcaloizi naturali, extrași din diferite plante, cum ar fi **atropina**, extrasă din *Atropa belladona* (mătrăgună) și din *Datura stramonium* (laur) și **scopolamina** (L-hioscină) extrasă din *Hyoscyamus niger.*

Intensitatea acțiunii atropinei și a scopolaminei, precum și a derivaților semisintetici și sintetici ai acestora, asupra diferitelor aparate și sisteme, depinde de tonusul colinergic de la nivelul structurilor respective. În acest sens, există o diferență de susceptibilitate la agenții antimuscarinici a variatelor organe efectoare. La doze mici, apare inhibarea secrețiilor glandelor exocrine (salivare, sudoripare, bronșice). La doze mai mari, apar efecte oculare (midriază, cicloplegie cu tulburări de acomodație a cristalinului) și tahicardie. La doze și mai mari, sunt blocați receptorii muscarinici de la nivel intestinal și urinar, cu scăderea motilității intestinale și a vezicii urinare, cu tulburări de micțiune. În sfârșit, la doze și mai mari, apar efecte pe stomac, cu scăderea secreției și a motilității gastrice.

Atropina există în două forme izomerice, una levogiră (L-hiosciamina), foarte activă, și alta dextrogiră (D-hiosciamina), mult mai puțin activă. Are o structură aminică nepolară, ceea ce îi conferă un caracter liposolubil, fiind capabilă să traverseze membranele biologice și implicit și bariera hematoencefalică, cu acțiune la nivel cerebral.

Atropina are toate acțiunile farmacodinamice caracteristice blocantelor receptorilor muscarinici periferici și centrali, fiind indicată, datorită unora dintre efectele sale, în terapia diferitelor afecțiuni sau în proceduri diagnostice sau anestezice.

În primul rând, atropina are multiple **efecte asupra aparatului digestiv**, fiind indicată în patologia acestui sistem. Prin scăderea secreției salivare, la doze relativ mici, apare uscăciunea gurii, fenomen de nedorit în general, dar utilizat în stomatologie înaintea sau în timpul unor intervenții chirurgicale. Se administrează pe cale intravenoasă doze de 0,4-0,6 mg din soluția de sulfat de atropină 1‰ cu 30-60 de minute preoperator. Datorită aceluiași efect, atropina este indicată în hipersialoreea din boala Parkinson.

Scăderea secreției gastrice clorhidropeptice indică atropina în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal. În același timp, însă, atropina inhibă și motilitatea

Scanned with OKEN Scanner

gastrică, putând favoriza staza gastrică și refluxul gastroesofagian, fenomene de nedorit, mai ales în cazul unei esofagite de reflux.

Atropina întârzie tranzitul intestinal și scade secrețiile digestive, fapt ce o face utilă ca antidiareic, dar poate fi considerat și de nedorit, prin agravarea constipației. Prin relaxarea musculaturii intestinale, atropina poate fi utilă ca antispastic în diferite afecțiuni distonice intestinale.

La nivelul **organelor cavitare**, atropina relaxează musculatura propulsivă și crește tonusul sfincterian. Aceste efecte sunt valoroase în tratamentul afecțiunilor spastice de la nivelul aparatului urinar, respectiv în colicile renale sau spasmele vezicale. Îngreunarea golirii vezicii urinare poate fi utilă în tratamentul disuriei din infecțiile urinare, a incontinenței vezicale sau a enurezisului nocturn la copii. Poate însă cauza chiar glob vezical la bărbații cu adenom de prostată.

Pe **arborele traheobronșic** atropina are un efect relaxant al musculaturii și de scădere a secrețiilor bronșice. Atropina poate fi utilizată ca antiastmatic și în pregătirea anesteziei generale deoarece previne apariția laringospasmului și scade secrețiile traheobronșice apărute în exces.

Atropina are multiple acțiuni la nivel **ocular**, care sunt intense și persistă mai multe zile dacă aceasta se instilează intraocular. Relaxează mușchiul circular al irisului și provoacă midriază, cu fotofobie. Midriaza este utilizată pentru examenul fundului de ochi. Relaxează mușchiul ciliar și provoacă tulburări de acomodație, cu fixarea vederii pentru distanță. Alternarea midriazei cu mioza poate fi utilă pentru prevenirea aderențelor dintre iris și cristalin, din cursul iridociclitelor. Cicloplegia este utilă pentru determinarea indicelui de refracție al cristalinului în procesul de stabilire a dioptriilor. În același timp, atropina crește presiunea intraoculară, agravând glaucomul.

La nivel **tegumentar**, atropina scade secreția sudorală, fiind utilă în tratamentul hiperhidrozelor, dar în același timp provoacă uscăciunea pielii.

Efectele **cardiace** ale atropinei se datorează în principal scăderii acțiunii vagale asupra inimii. Are efect tahicardizant și de creștere a vitezei de conducere atrioventriculare, efecte utile terapeutic în bradicardii de diverse cauze sau în blocuri atrioventriculare. În doze mari, atropina provoacă vasodilatație.

Acțiunile atropinei pe **SNC** sunt complexe. Prin blocarea receptorilor muscarinici din corpul striat, are efecte antiparkinsoniene. În doze mari, provoacă hiperexcitabilitate, agitație, halucinații și delir.

Deși atropina prezintă o gamă largă de acțiuni benefice, în prezent utilizarea sa în practica clinică este limitată, în principal din cauza blocării neselective a receptorilor muscarinici, cu apariția multiplelor reacții adverse chiar la doze terapeutice.

Pentru efecte sistemice, atropina se folosește pe cale orală sau injectabil, în doze cuprinse între 0,3 și 1 mg odată, cu un maxim de 1 mg pe zi. Există fiole de 1 ml soluție 1‰ sulfat de atropină, precum și preparate oficinale de beladonă (pulbere, extract sau tinctură), comprimate orale sau soluție buvabilă.

În prezent, principalele indicații ale atropinei sunt în preanestezie sau pentru prevenirea și tratarea reflexelor vagale în cursul unor manevre terapeutice sau diagnostice, în tratamentul colicilor renale, ureterale, biliare, intestinale, în bradicardie sau bloc atrioventricular, ca antidot în intoxicația cu substanțe organofosforice sau în supradozarea curarizantelor antidepolarizante. Așa cum s-a menționat anterior, în ***stomatologie*** atropina este indicată pe cale orală sau parenterală, cu

Scanned with OKEN Scanner

aprox. 30-60 de minute preoperator, pentru a scădea fluxul salivar înaintea sau în cursul intervențiilor stomatologice.

Dezavantajul atropinei este dat de multiplele sale **reacții adverse**: uscăciunea gurii, fotofobie și cefalee, tulburări de vedere, creșterea presiunii intraoculare, constipație, retenție de urină, tahicardie, care apar în general la doze terapeutice.

Atropina este **contraindicată** în glaucom, boala de reflux gastro-esofagian, stenoza pilorică organică, ileus paralitic, adenom de prostată, tahiaritmii supraventriculare sau în asociație cu alte medicamente cu acțiune de tip parasimpatolitic (chinidina, fenotiazinele, antihistaminicele anti-H_1, antidepresivele triciclice, izoniazida etc.).

Pacienții aflați în tratament cronic cu atropină sau cu alte medicamente cu acțiune de tip antimuscarinic prezintă **xerostomie**, adică uscăciunea cavității bucale, din cauza scăderii secreției salivare. Xerostomia îndelungată provoacă pe lângă disconfort și deteriorarea sănătății cavității orale, motiv de prezentare la cabinetele stomatologice. În aceste situații, administrarea unui stimulant al secreției salivare, cum ar fi pilocarpina, nu este întotdeauna posibilă, deoarece poate reduce din efectele benefice ale atropinei sau ale altui medicament administrat concomitent. În aceste condiții, se apelează la irigații bucale cu soluții de tip substituenți salivari, iar pacientul este sfătuit să consume mai multe lichide sau să folosească bomboane mentolate sau aromate, dar neîndulcite.

Un alcaloid natural cu efecte parasimpatolitice asemănătoare atropinei este **scopolamina**, care este utilizată clinic, ca și atropina, pentru scăderea secreției salivare înaintea sau în cursul intervențiilor stomatologice, precum și ca medicație preanestezică datorită acțiunii sale deprimante a SNC, cu sedare, amnezie și somn. Actualmente, scopolamina se utilizează în principal pentru tratamentul răului de mișcare, sub forma unor dispozitive transdermice, retroauriculare, ce conțin 1,5 mg scopolamină și au efect timp de trei zile.

Substituenții sintetici ai atropinei și ai scopolaminei au în majoritatea lor structură cuaternară de amoniu, fapt ce le reduce transportul prin membranele biologice și implicit reacțiile adverse, dar le pot accentua selectiv unele efecte antimuscarinice, care sunt benefice.

Butilscopolamina (scobutil) este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei cu indicații în special în sfera gastrointestinală și genito-urinară, ca antispastic, antisecretor și antidiareic. Deoarece absorbția după administrare orală este neglijabilă, butilscopolamina se administrează de obicei pe cale parenterală, injectabilă.

Pirenzepina (gastrozepin) blochează, la doze terapeutice, în administrare orală, receptorii M_1 muscarinici de la nivelul ganglionilor vegetativi parasimpatici gastrici. Acest efect indică pirenzepina în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal. Avantajul său constă în lipsa efectelor nedorite sistemice de tip atropinic, avantaj care se pierde însă la doze mari de pirenzepină, când pot apărea astfel de reacții prin blocarea și a altor receptori muscarinici.

S-au sintetizat **compuși atropin-like cu acțiune predominant oculară**, care sunt indicați, ca și atropina, pentru efectul midriatic, dar care au avantajul unei durate de acțiune la nivel ocular mult mai mici față de atropină. Câteva exemple sunt **homatropina (mydrium)**, ale cărei efecte oculare durează între 1 și 3 zile, **ciclopentolatul**, cu durată între 6 și 24 ore și **tropicamida (mydriacyl)** cu durata cea mai scurtă, între 2 și 6 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Compușii cu acțiune de tip parasimpatolitic sunt utilizați în tratamentul bolii Parkinson sau al reacțiilor extrapiramidale date de medicamentele antipsihotice. În acest sens, se utilizează substanțe care nu au structură cuaternară de amoniu, ci structură aminică, și care pot traversa bariera hematoencefalică, având predominant efecte nervos centrale. Exemple în acest sens sunt **trihexifenidilul, benztropina sau difenhidramina**.

O altă utilizare terapeutică a substanțelor parasimpatolitice este astmul bronșic, în special cel cu o componentă colinergică importantă (astm reflex, astm de efort, astm de frig). **Ipratropiul bromid**, compus cu structură cuaternară de amoniu, se administrează pe cale inhalatorie și se concentrează la nivel bronșic, fără a produce efecte sistemice.

Substanțele atropin-like au și rolul de a reduce secrețiile traheo-bronșice și laringospasmul, fapt ce le indică în timpul anesteziei generale.

Toxina botulinică blochează transmisia colinergică la nivelul terminațiilor nervoase prin împiedicarea eliberării de acetilcolină în fanta sinaptică. Aceasta acționează asupra proteinelor implicate în fuziunea veziculelor ce conțin ach cu membrana postsinaptică. Se produce practic paralizia sinapselor colinergice, fapt ce explică efectul său toxic în doze mari, cu paralizia musculaturii respiratorii. Totuși, în doze mici și în administrare locală, toxina botulinică are utilizări terapeutice, cum ar fi: miorelaxant în cazul contracturilor patologice ale musculaturii striate (torticolis, pareze spastice de cauză nervos centrală), în caz de hipersecreție sudorală, în vezica hiperactivă, în migrene, precum și în scop cosmetic, pentru combaterea ridurilor.

2.1.4. Substanțele cu acțiune pe receptorii nicotinici ganglionari

La nivelul sinapselor din ganglionii autonomi simpatici și parasimpatici există receptori nicotinici N_N pe care acționează acetilcolina, ca neurotransmițător endogen. Substanțele exogene ce acționează pe receptorii N_N sunt fie agoniste (nicotina, în doze mici), fie antagoniste sau ganglioplegice (nicotina, în doze mari, hexametoniu, trimetafan, mecamilamina).

Nicotina este un alcaloid din frunzele de tutun (*nicotiana tabacum*). Nicotina are efecte duale, deoarece în doze mici stimulează receptorii nicotinici N_N și apoi pe cei N_M, iar în doze mari blochează receptorii nicotinici. Ganglionii vegetativi autonomi sunt atât parasimpatici, cât și simpatici, iar unele organe, cum ar fi cordul sau tubul digestiv, au inervație dublă, atât simpatică, cât și parasimpatică. În consecință, rezultatele acțiunii nicotinei sunt complexe și duale, chiar la nivelul aceluiași organ, fiind dependente de predominanța unui anumit tonus vegetativ, simpatic sau parasimpatic.

În ansamblu, dozele uzuale de nicotină absorbite în timpul fumatului provoacă o ușoară stimulare cardiovasculară, cu tahicardie, chiar palpitații, vasoconstricție cu paloare tegumentară, o creștere a activității tractului gastrointestinal și o stimulare a SNC. Apare și o stimulare a medulosuprarenalei, cu eliberare de catecolamine și efecte de tip simpatic. De asemenea, apare o stimulare a respirației, bronhoconstricție și uneori tremor al extremităților prin stimularea receptorilor N_M, dar și adrenergici.

Scanned with OKEN Scanner

După fumatul primelor țigări, poate apărea o ușoară intoxicație acută cu nicotină care se manifestă prin tahicardie, palpitații, grețuri, vărsături, crampe abdominale, paloare tegumentară, stare de slăbiciune, de leșin. În formele grave, când se inhalează nicotina în doze foarte mari, apar colaps prin scăderea tensiunii arteriale, convulsii, urmate de paralizia respirației, și chiar moarte.

În utilizare cronică, așa cum se întâmplă la fumătorii cronici, apare **tabagismul**, care creează dependență psihică și toleranță. Tabagismul se asociază cu o morbiditate crescută din cauza incidenței crescute a cancerului pulmonar și al vezicii urinare, a afecțiunilor pulmonare cronice și a celor cardiovasculare la fumătorii cronici.

Tabagismul are și efecte asupra ***sistemului orodentar***, cum ar fi: leucoplazie orală cu creșterea riscului de apariție a carcinomului orofaringian, afecțiuni periodontale acute și cronice, stomatită nicotinică cu leziuni granulomatoase orofaciale, întârzierea cicatrizării diferitelor ulcerații de la nivelul cavității bucale, ineficiența implantului dentar, halitoză și pătarea dinților.

Singura utilizare terapeutică a nicotinei este ca adjuvant în programele de întrerupere a fumatului. Nicotina se administrează sub mai multe forme: inhalator (spray), gumă de mestecat, dispozitive transdermice (patch-uri cutanate) pe o durată de mai multe săptămâni, cu reducerea progresivă a dozajului, alături de o consiliere psihologică.

Din cauza efectelor nedorite ale fumatului asupra sănătății orale, medicul stomatolog poate recomanda fumătorului proceduri de albire a dinților și de promovare a unei igiene orale corespunzătoare.

Ganglioplegicele blochează receptorii nicotinici de tip N_N și paralizează ganglionii vegetativi simpatici și parasimpatici. Efectele ganglioplegicelor sunt influențate de tonusul vegetativ de la nivelul teritoriului respectiv.

Un exemplu elocvent este diferența dintre acțiunea hipotensoare brutală a ganglioplegicelor asupra unui individ aflat în ortostatism, la care tonusul vascular este mare și acțiunea mai slabă asupra aceluiași individ aflat în clinostatism, când tonusul vascular este mai redus.

În același timp, consecințele acțiunii la nivel de organ a ganglioplegicelor vor fi influențate de componenta vegetativă, simpatică sau parasimpatică, care exercită controlul bazal dominant asupra acelui organ. Astfel, în teritoriile inervate predominant simpatic, cum ar fi vasele sangvine, efectele ganglioplegicelor vor fi de tip simpatolitic, cu consecințe hipotensoare intense și cu un marcat caracter ortostatic. Asupra teritoriilor inervate predominant parasimpatic, cum ar fi aparatul digestiv sau genitourinar, apar efecte de tip parasimpatolitic, cu xerostomie, constipație, chiar ileus paralitic, tulburări de micțiune și disfuncții erectile.

Utilizarea substanțelor ganglioplegice în practica clinică este limitată din cauza acțiunii lor nespecifice, brutale, precum și a farmacocineticii dezavantajoase.

Cel mai important medicament ganglioplegic este **trimetafanul**, care este indicat pe cale intravenoasă în crizele hipertensive majore, în anevrismul disecant de aortă și pentru realizarea unei hipotensiuni arteriale controlate intraoperator, în vederea limitării sângerărilor în plagă în cursul intervențiilor chirurgicale sângerânde. Avantajele sale în astfel de situații sunt instalarea rapidă a efectului și durata sa foarte scurtă, practic echivalentă cu durata perfuziei.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.5. Curarizantele

Curarizantele paralizează musculatura striată prin acțiunea asupra receptorilor colinergici nicotinici N_M de la nivelul plăcii motorii. Blocarea neuro-musculară se poate realiza prin două mecanisme diferite, fapt ce împarte aceste substanțe în agenți antidepolarizanți și agenți depolarizanți, rezultatul acțiunii lor fiind același, respectiv paralizia musculară.

Denumirea generică a acestei clase de medicamente provine de la **curara**, extract din *Chondodrendon tomentosum*, utilizat de indienii din America de Sud pentru otrăvirea vârfurilor săgeților folosite la vânarea animalelor, pentru a le paraliza musculatura și a le omorî prin insuficiență respiratorie.

Medicamentele curarizante folosite actualmente sunt în general produse de sinteză utilizate în principal în anesteziologie. Ele conțin în structura lor chimică două grupări cuaternare de amoniu legate printr-o catenă de 10 atomi, catenă care poate fi un lanț simplu și flexibil, rezultând o moleculă de mici dimensiuni, ca în cazul leptocurarelor, sau o structură chimică mai complexă, ca în cazul pahicurarelor.

Curarizantele antidepolarizante sunt blocanți competitivi ai receptorilor nicotinici N_M, împiedicând acțiunea acetilcolinei endogene și blocând depolarizarea membranei post-sinaptice. Sunt molecule mari, de tip **pahicurare**, și au ca reprezentanți principali **D-tubocurarina**, **galamina (flaxedil)**, **pancuroniu (pavulon)**, **atracurium**, **rocuronium**, **vecuronium**, **mivacurium**.

Tubocurarina este principalul alcaloid din curară, fiind primul curarizant cunoscut, dar care în prezent nu mai este utilizat în practică, din cauza reacțiilor sale nedorite: hipotensiunea arterială și acțiunea histaminoeliberatoare.

Galamina și **pancuronium** sunt pahicurare de sinteză, superioare tubocurarinei ca tolerabilitate, datorită efectelor ganglioplegice (hipotensoare) și histaminoeliberatoare mult mai slabe. În prezent, se utilizează mai frecvent curarizantele cu durată intermediară de acțiune, de 35-45 minute, cum ar fi **atracurium**, **rocuronium** sau **vecuronium** și chiar cele cu durată scurtă de acțiune, de 15-20 de minute, ca **mivacurium**.

Paralizia musculaturii striate se face într-o anumită cronologie, fiind afectați inițial mușchii mai bine inervați, responsabili de efectuarea mișcărilor fine, cum ar fi mușchii mimicii, ai gâtului și mâinii, iar ulterior sunt implicați mușchii membrelor, apoi ai trunchiului și intercostali, ultimul paralizat fiind diafragmul. Din cauza paraliziei diafragmului, pot apărea apnee și moarte prin asfixie. Totuși, în condiții de asistare respiratorie, așa cum se întâmplă în serviciile de anestezie-terapie intensivă, acest accident nu se produce. Efectul paralizant dispare în timp, odată cu dispariția efectului curarizant, perioadă care este diferită în funcție de durata de acțiune a fiecărui preparat. Din această cauză, se preferă moleculele cu efect paralizant rapid, cum ar fi rocuronium, care induce paralizia musculaturii tractului aerian superior (laringe, limbă, mandibulă) în 1,5-3 minute, favorizând astfel intubația. În același timp, sunt des utilizate moleculele cu durată scurtă de acțiune, cum ar fi mivacurium, care permit o revenire rapidă din paralizie, în cazul intervențiilor de scurtă durată.

În caz de supradozaj al curarizantelor antidepolarizante, se folosește neostigmina, care este un anticolinesterazic reversibil ce acumulează acetilcolină

Scanned with OKEN Scanner

endogenă în fanta sinaptică. Neostigmina se asociază cu atropina pentru a combate efectele muscarinice ale celei dintâi.

Curarizantele depolarizante sunt molecule mici, din categoria **leptocurarelor** și acționează prin fixarea și activarea receptorilor nicotinici N_M. Prin stimularea lor se produc inițial contracții musculare, obiectivate clinic sub formă de fasciculații, urmate de o continuare a depolarizarii și în final de desensibilizare cu inhibiție, cu blocarea joncțiunii neuromusculare și paralizie musculară consecutivă.

Principalul curarizant depolarizant utilizat actualmente este **succinilcolina (suxametoniu)**. Aceasta este compusă din două molecule de acetilcolină unite, motiv pentru care poate acționa agonist pe receptorii nicotinici. După administrarea intravenoasă, succinilcolina produce foarte rapid, într-un minut, bloc neuromuscular de scurtă durată (5-10 minute). Acțiunea scurtă se datorează metabolizării rapide a succinilcolinei de către colinesterazele plasmatice. Datorită acestei durate scurte de acțiune, succinilcolina este medicamentul de elecție în manevrele non-chirurgicale, cum ar fi bronhoscopia, reducerea unor fracturi vechi, în tratamentul crizelor de tetanos, al laringospasmului sau ca adjuvant în tratamentul electrostimulant, pentru a evita spasmul muscular reactiv. De asemenea, se utilizează pentru relaxarea mușchilor laringieni, în vederea ușurării intubației traheale.

Succinilcolina prezintă ca dezavantaje stimularea inițială a contracției musculare, în speță spasmul maseterian ce apare la 1% dintre copii și care poate complica manevrele de intubație traheală. Ca urmare a contracturii musculare inițiale, pot apărea dureri musculare în perioada post-anestezică sau poate crește potasemia prin eliberarea unor cantități mari de potasiu din fibra musculară striată, cu risc aritmogen.

O altă reacție adversă de tip idiosincrazic, relativ rară, este apneea toxică, fenomen ce apare la persoanele cu deficit genetic de pseudocolinesterază, care metabolizează foarte greu medicamentul, prelungind efectul paralizant asupra diafragmului, cu riscuri majore, chiar și la dozele uzuale.

Datorită grupărilor cuaternare de amoniu, moleculele curarizante sunt polare, motiv pentru care nu traversează membranele biologice (nu se absorb digestiv, nu pătrund în țesuturi și organe și nici în SNC). Se administrează în perfuzie intravenoasă și se elimină în principal urinar, având o durată de acțiune ce depinde de timpul cât se mențin în plasmă, timp diferit de la o moleculă la alta.

Utilizarea clinică cea mai obișnuită a curarizantelor este în **anesteziologie**, ca adjuvante ale anesteziei generale, pentru relaxarea peretelui abdominal în intervenții chirurgicale abdominale sau pentru ușurarea intubației endotraheale. În această ultimă indicație, sunt de preferat suxametoniu și rocuronium, care au efect foarte rapid, de ordinul minutelor. Alte indicații sunt non-chirurgicale, respectiv în hipertoniile severe ale mușchilor respiratori în tetanos sau în electroșocuri, pentru reducerea hipertoniei musculare. ***În stomatologie***, se utilizează în special **curarizantele antidepolarizante cu acțiune rapidă**, pentru reducerea fracturilor mandibulare, în vederea relaxării musculaturii adiacente, precum și pentru tratamentul trismusului. În aceste situații, nu se utilizează succinilcolina, deoarece produce fasciculații inițiale și crește tonusul muscular, putând agrava manifestările clinice ale fracturii.

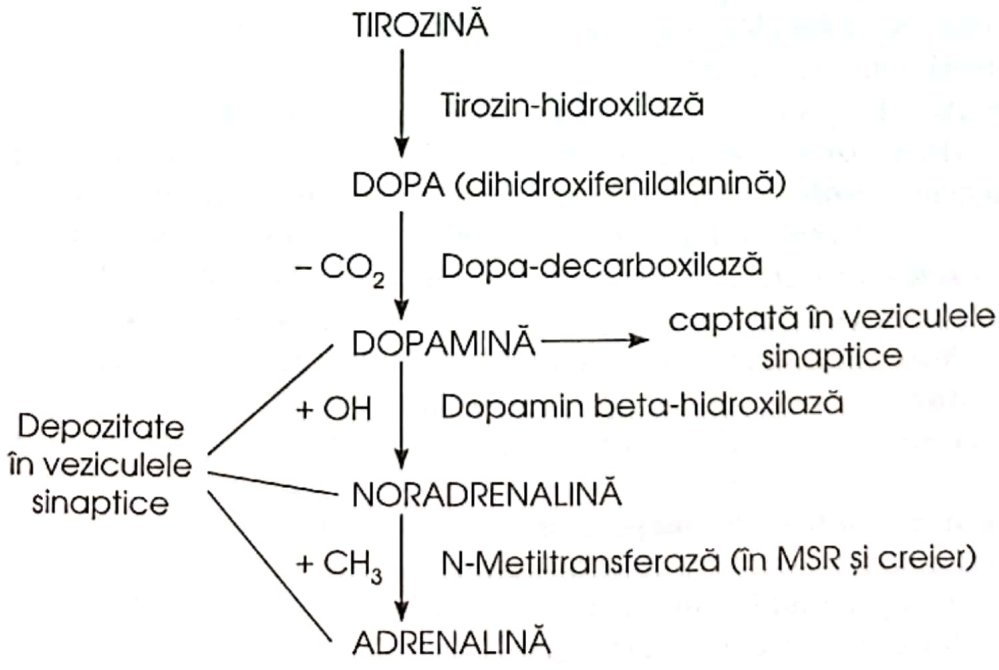
Scanned with OKEN Scanner

2.2. Sistemul adrenergic

Domeniul adrenergic sau simpatic este o componentă a sistemului vegetativ care cuprinde totalitatea structurilor ce sintetizează și utilizează ca neurotransmițători **adrenalina** și **noradrenalina**, care acționează la nivelul **sinapselor adrenergice.** Alături de acestea, în cadrul sistemului simpatic există și **sinapse dopaminergice**, pe care acționează o altă catecolamină (CA), **dopamina**.

Sinapsele adrenergice și dopaminergice se găsesc atât în SNC, cât și la nivel periferic, iar sinteza CA se realizează la nivelul terminațiilor nervoase simpatice neuroefectoare, în sistemul nervos central sau în glanda medulosuprarenală. Prin stimularea terminațiilor simpatice periferice se eliberează ca neurotransmițător în principal **noradrenalina,** care acționează ulterior pe receptori postsinaptici. Sub acțiunea unor stimuli variați, în speță stresul, glanda medulosuprarenală sintetizează și eliberează în majoritate **adrenalină,** care acționează în periferie, în special ca un hormon, asupra tuturor receptorilor adrenergici sinaptici și extrasinaptici.

Catecolaminele au structură de tip **feniletilamină** (un nucleu catecolic legat printr-o catenă de doi atomi de carbon de o grupare aminică). Sinteza lor pornește în citoplasma neuronilor adrenergici sau a celulelor din glanda medulosuprarenală de la aminoacidul **tirozină.** Asupra acestuia acționează tirozin-hidroxilaza, cu formarea **dihidroxifenilalaninei** (DOPA), care se decarboxilează sub influența dopa-decarboxilazei cu formarea dopaminei. Dopamina este captată și depozitată în veziculele de depozit din citoplasma terminațiilor axonale și se poate transforma ulterior, sub acțiunea dopamin beta-hidroxilazei, în **noradrenalină (NA),** care la rândul său poate primi un radical metil la azotul terminal aminic sub acțiunea N–metiltransferazei, transformându-se în **adrenalină (A)** (fig. 2.2).



Legendă: MSR – medulosuprarenală

Fig. 2.2. Sinteza catecolaminelor.

Scanned with OKEN Scanner

În momentul declanșării unui impuls nervos, se depolarizează membrana presinaptică, cu deschiderea la acest nivel a canalelor de calciu voltaj-dependente de tip N și influxul ionilor de calciu. Catecolaminele sunt eliberate în fanta sinaptică și, ulterior, se fixează pe receptorii de pe membranele post-sinaptice, precum și presinaptice.

După acțiune, neurotransmițătorul își termină efectul printr-unul sau mai multe dintre următoarele trei procese:

- difuziune extrasinaptică;
- recaptare în citoplasma terminației adrenergice (butonul presinaptic) și, ulterior, în granulele de depozit de la acest nivel, prin mecanisme specifice fiecărui proces în parte;
- metabolizare, care se produce atât în citoplasma terminațiilor adrenergice, cât și extraneuronal. La procesul de metabolizare participă, în mod succesiv, două enzime: MAO (monoaminooxidaza), o enzimă mitocondrială care oxidează moleculele de CA la nivel citoplasmatic, intracelular și COMT (catecolortometiltransferaza) care este larg distribuită la nivel tisular și acționează extraneuronal în fanta sinaptică, prin ortometilarea oxidrilului fenolic. Rezultatul final al acțiunii acestor enzime este acidul dihidroxi- sau vanilil- mandelic, care se excretă urinar și poate fi dozat la acest nivel.

Receptorii adrenergici sunt de tip **receptori în serpentină** (a se vedea 1.2. „Farmacodinamia generală") cuplați, prin intermediul proteinelor G, cu variate proteine efectoare ale căror efecte sunt reglate prin acești receptori. Adrenoreceptorii au fost caracterizați farmacologic, în funcție de agoniștii și antagoniștii specifici, în două categorii: α și β receptori. Ulterior, prin dezvoltarea antagoniștilor selectivi, s-au descris subtipuri ale acestor receptori care au fost caracterizați în final prin clonare la nivel molecular. Astfel, s-au descris receptori α_1, cu subtipurile α_{1A}, α_{1B} și α_{1D}, și α_2, cu subtipurile α_{2A}, α_{2B} și α_{2C}, β_1, β_2 și β_3.

Dopamina acționează pe receptorii dopaminergici care sunt de două tipuri: D_1 și D_2; prin clonare moleculară s-au identificat 5 subtipuri de receptori: două D_1-like (D_1 și D_5) și trei D_2 –like (D_2, D_3, D_4).

Receptorii α_1 sunt cuplați cu proteinele Gq, care activează fosfolipaza C, enzimă ce hidrolizează polifosfoinozitidele, cu formarea de inozitol 1,4,5 –trifosfat (IP3) și diacilglicerol (DAG). IP3 determină eliberarea de Ca^{2+} din depozitele intracelulare, cu creșterea concentrației citoplasmatice de Ca^{2+} liber și activarea diferitelor proteinkinaze efectoare. DAG activează proteinkinaza C, care modulează activitatea multor căi de semnalizare. În plus, receptorii α_1 reglează expresia genică prin activarea MAP-Kinazelor (Kinaze Activate de Mitogen) și a altor kinaze.

Receptorii α_2 sunt cuplați cu proteinele Gi, care inactivează adenilatciclaza, cu scăderea concentrației intracelulare de AMPc, rezultând, în general, efecte de tip inhibitor.

Receptorii beta-adrenergici sunt cuplați cu proteinele Gs, care stimulează adenilatciclaza cu creșterea concentrației intracelulare de AMPc, rezultând în general efecte de tip stimulator prin activarea unor proteinkinaze ce fosforilează substrate proteice specifice și produc în final efecte biologice caracteristice stimulării beta-adrenergice.

Receptorii dopaminergici D_1 sunt în legătură cu stimularea adenilatciclazei, cu creșterea cantității de AMPc intracelular, ce induce relaxarea musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

netede vasculare în teritoriile în care dopamina este un vasodilatator. Acest fapt poate explica efectul vasodilatator al dopaminei. Acționarea **receptorilor D_2** determină inhibarea adenilatciclazei, cu scăderea AMPc intracelular, scăderea influxului de Ca^{2+} și efecte de tip inhibitor.

Agoniștii sau stimulanții receptorilor adrenergici au selectivitate mai mare sau mai mică față de diferitele subgrupe de receptori (α_1, α_2, β_1, β_2). Aceasta înseamnă că o anumită substanță agonistă se leagă preferențial de o subgrupă de receptori la concentrații prea mici pentru a putea interacționa cu altă subgrupă. Totuși, această selectivitate nu este absolută, o substanță medicamentoasă putând interacționa, la concentrații mai mari, cu grupe înrudite de receptori.

Efectele unei anumite substanțe agoniste, fie endogene, fie exogene, va depinde atât de selectivitatea sa pentru un anumit grup de receptor adrenergic, cât și de densitatea diferitelor subtipuri de receptori, la nivelul fiecărui organ în parte.

Numărul și funcționalitatea adrenoreceptorilor de la nivelul membranei celulare, precum și răspunsul lor la stimulul agonist, pot fi reglate de către catecolamine sau de alte substanțe cu efecte simpatomimetice, de vârstă sau de diferite maladii. Aceste modificări pot afecta intensitatea răspunsului fiziologic al unui anumit țesut la catecolamine și poate fi important clinic în timpul unui tratament cu substanțe care acționează în domeniul adrenergic. Stimularea prelungită a receptorilor adrenergici prin agoniști determină scăderea în timp a efectului acestora printr-un mecanism de desensibilizare sau *down-regulation* a receptorilor. Aceasta este echivalentă cu apariția toleranței sau a tahifilaxiei. Mecanismele implicate în aceste procese pot apărea rapid, printr-o fosforilare a receptorilor, sau mai lent, prin internalizarea receptorilor de pe membrana celulară sau prin scăderea sintezei lor, cu reducerea consecutivă a densității lor la nivel membranar. Efectele stimulării diferitelor categorii de receptori adrenergici sunt variate, în funcție de tipul de receptor și de localizarea sa.

Agoniștii receptorilor α_{1A} vasculari din teritoriul cutanat, mucos și splanhnic determină vasoconstricție în aceste zone. De asemenea, ei contractă capsula splinei și cresc motilitatea uterină. În plus, stimulează contracția sfincterului vezical și a prostatei, unde există receptori de tip α_{1A}, determinând retenție urinară. La nivel ocular, acționarea receptorilor α_1 determină midriază, prin contracția mușchiului radiar al irisului, și scade presiunea intraoculară, prin favorizarea drenării umorii apoase. **La nivelul *glandelor salivare***, există receptori α_1 atât pe celulele secretorii, cât și pe cele mioepiteliale. Stimularea receptorilor α_1 de la acest nivel determină, pe de o parte, stimularea secreției salivare, respectiv a componenței în apă și electroliți, iar pe de altă parte este indusă contracția celulelor mioepiteliale din jurul acinilor secretori, cu favorizarea secreției salivare. Este stimulată secreția glandelor sudoripare apocrine de pe palme, cu creșterea secreției sudorale la acest nivel în momentul unui stimul stresant. Apare piloerecție datorită stimulării receptorului α_1 din mușchii netezi piloerectori. La nivel cardiac, stimularea receptorului α_{1B} determină creșterea forței de contracție miocardică, dar acesta este un efect minor din cauza slabei densități a inervației alfa cardiace. La nivel metabolic, receptorii α_1 sunt implicați în favorizarea glicogenolizei și gluconeogenezei.

Receptorii α_2 sunt situați predominant presinaptic, având funcții importante în autoreglarea eliberării de NA din butonul presinaptic printr-un mecanism de feedback negativ. Ei sunt stimulați de NA, care se recaptează în butonul presinaptic, și

Scanned with OKEN Scanner

scad eliberarea de noi cantități de neurotransmițător în fanta sinaptică. În terapeutică, sunt importanți receptorii α_{2A} din SNC, a căror acționare determină inhibarea funcției simpaticului periferic, cu efecte hipotensoare. Receptorii α_{2B} se găsesc postsinaptic, determinând, după stimulare, vasoconstricție arterială și venoasă. La nivel hormonal, stimularea receptorilor α_2 induce scăderea secreției de insulină și renină. Receptorii α_2 extrasinaptici se găsesc la nivelul trombocitelor, unde favorizează agregarea plachetară.

După stimularea **receptorilor beta 1-adrenergici cardiaci**, se intensifică toate funcțiile cardiace, cu creșterea contractilității (efect inotrop pozitiv), a frecvenței (efect cronotrop pozitiv), a automatismului (efect batmotrop pozitiv) și a conducerii atrioventriculare (efect dromotrop pozitiv).

Stimularea receptorilor β_1 din SNC determină stimularea centrului respirator, creșterea activității psihomotorii, anxietate și anorexie. **La nivelul glandelor salivare,** activarea receptorilor β_1 este responsabilă, în principal, de creșterea sintezei proteice, în speță a amilazei salivare și, mai puțin, a secreției. La nivel hormonal, stimularea receptorilor β_1 induce creșterea secreției de renină și a celei de insulină.

Acționarea receptorilor β_2 determină, în principal, efecte deprimante pe anumite categorii de mușchi netezi. Relaxează mușchii netezi din vasele sangvine, coronariene, cerebrale, ale mușchilor striați și rinichiului, teritorii unde apare vasodilatație; relaxează musculatura netedă din arborele traheo-bronșic, determinând bronhodilatație; și relaxează musculatura tractului gastrointestinal și genitourinar. La nivel metabolic și hormonal, stimularea receptorilor β_2 accentuează glicogenoliza din ficat și mușchi, provocând hiperglicemie, și crește secreția de insulină. Acționarea receptorilor β_2 provoacă tremor muscular, prin favorizarea captării de K^+ de către celula musculară striată, cu scăderea nivelului de K^+ extracelular în timpul unui efort fizic intens.

Receptorii β_3 și β_4 intervin în special în reglarea metabolismului lipidic, cu creșterea eliberării de acizi grași liberi prin degradarea trigliceridelor.

Receptorii dopaminergici au fost clonați în 5 subtipuri, D_1-D_5. Subtipul D_1 este responsabil de efectul vasodilatator în periferie, la nivelul circulației renale, mezenterice, coronariene, digestive. Receptorii D_2 din SNC sunt implicați în secreția de prolactină, în controlul activității motorii și al comportamentului psihomotor și afectiv.

Medicamentele care acționează în domeniul simpatic și au efecte de tip stimulator asupra receptorilor adrenergici, asemănătoare cu stimularea sistemului nervos simpatic, se numesc simpatomimetice. Unele sunt simpatomimetice directe, deoarece acționează **direct** pe receptorii adrenergici, comportându-se ca **agoniste,** având afinitate și activitate intrinsecă. Alte substanțe sunt simpatomimetice **indirecte**, deoarece cresc disponibilul de catecolamine endogene în fanta sinaptică și acționează prin intermediul acestora.

Medicamentele care blochează receptorii adrenergici au efecte asemănătoare înlăturării controlului simpatic general, fiind așadar numite **simpatolitice directe** sau blocante adrenergice. Alte substanțe, care scad disponibilul de CA în fanta sinaptică, fără să acționeze asupra receptorilor, se numesc **simpatolitice indirecte** sau **neurosimpatolitice**.

Scanned with OKEN Scanner

2.2.1. Simpatomimeticele

Simpatomimeticele directe sunt reprezentate, pe de o parte, de catecolaminele endogene: adrenalina, noradrenalina și dopamina, și pe de altă parte de cele de sinteză care au în majoritatea lor un nucleu de bază feniletilaminic, la care există diverși radicali substituiți, rezultând astfel molecule variate, cu proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice diferite.

Adrenalina prezintă doi oxidrili fenolici, fiind o catecolamină, cu un oxidril la carbonul din poziția β și un metil la azotul terminal, structură ce-i conferă calitatea de a acționa nespecific, pe toți receptorii adrenergici α și β (fig. 2.3.). Efectele adrenalinei asupra diverselor teritorii inervate simpatic se manifestă în funcție de densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici.

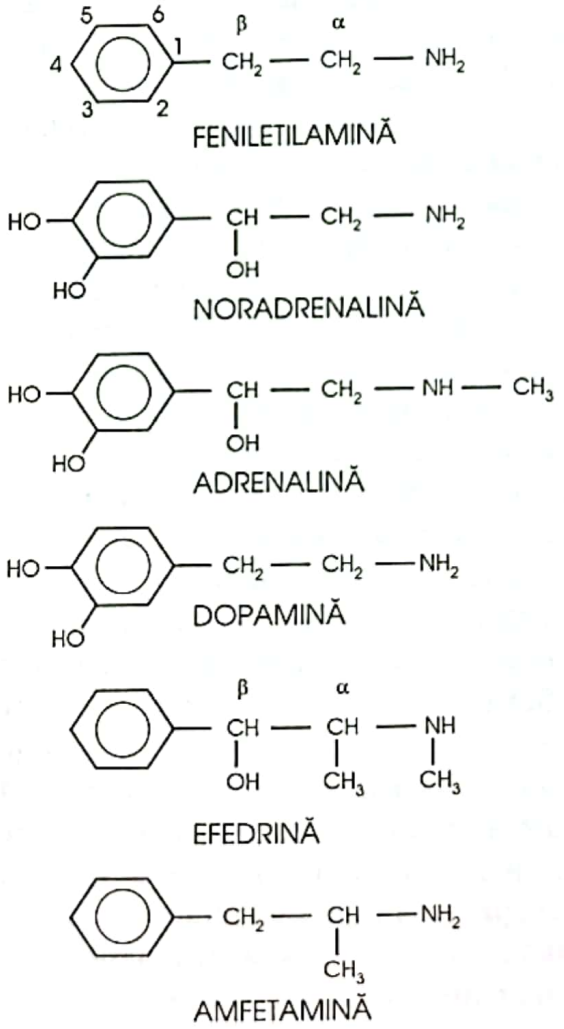


Fig. 2.3. Structura chimică a unor molecule simpatomimetice (directe sau indirecte).

Practic, adrenalina are toate efectele stimulării receptorilor α și β, care au fost descrise anterior. De reținut că este un puternic vasoconstrictor prin efectele pe receptorii α_1 vasculari și un stimulant al tuturor funcțiilor cardiace, prin efectele pe

receptorii β_1 cardiaci. Prin acțiunea pe receptorii β_2 de pe vasele din mușchii scheletici, produce vasodilatație. În ansamblu, determină creșterea presiunii arteriale sistolice și scăderea celei diastolice, prin scăderea rezistenței vasculare periferice. Are efecte bronhodilatatoare și stimulante ale SNC, cu creșterea excitabilității și anxietate.

Adrenalina are o farmacocinetică dependentă de structura sa catecolaminică. Are o moleculă polară care nu se absoarbe în tubul digestiv, unde este, de altfel, rapid inactivată. Are acțiune de scurtă durată, datorită atât recaptării din fanta sinaptică, cât și metabolizării rapide prin MAO și COMT.

După administrare injectabilă, adrenalina are efect brutal și o durată scurtă de acțiune. De aceea, este utilizată în special în urgențe, având indicații stricte.

Adrenalina este medicamentul de elecție în tratamentul de urgență al **șocului anafilactic,** deoarece combate principalele manifestări patologice, amenințătoare de viață, din această afecțiune, și anume: decongestionează prin vasoconstricție mucoasa laringotraheobronșică, redresează tensiunea arterială și înlătură bronhospasmul. În șocul anafilactic, adrenalina se injectează, de obicei, pe cale intravenoasă sau intramusculară în diluție 1/10.000 (o fiolă de 1/1.000 adrenalină diluată în 10 ml ser fiziologic) sau intralingual, aproximativ 0,4-0,6 ml din soluția de 1/1.000. În cazurile incipiente, ușoare, se injectează subcutanat 0,25-0,5 mg; la nevoie, se poate injecta și sublingual, până la 1mg (o fiolă). În formele moderat-severe, se injectează intramuscular 0,5-1 mg, repetând eventual doza, la nevoie, fără a depăși 2 mg în 5 minute. În situațiile grave și în absența altor factori de risc, adrenalina se injectează intravenos lent, 0,1-0,3mg în 10 ml soluție salină izotonă, repetând eventual doza după 5-15 minute (cu multă grijă, sub strictă supraveghere). Aritmiile cardiace, tahicardia marcată (peste 140 bătăi/min) și hipertensiunea arterială severă reprezintă contraindicații, relative însă în situațiile de mare urgență.

Adrenalina este indicată în **criza de astm bronșic,** pe cale subcutanată, 0,4–0,6 ml din soluția 1/1.000, cu repetare în funcție de evoluție.

În administrare **locală**, adrenalina soluție 1/1.000 este utilă ca hemostatic, deoarece poate limita sângerarea în plagă prin efectul vasoconstrictor, fiind indicată în chirurgia BMF și ORL. Se utilizează sub formă de tamponamente nazale în epistaxis sau în ***stomatologie***, pentru hemostaza gingiilor post-gingivectomii.

Adrenalina, în concentrații variabile între 1/50.000 și 1/200.000, se poate utiliza și ***în asociație cu anestezicele locale***, pentru a le prelungi durata de acțiune, a le crește potența anestezică și, eventual, a le scădea toxicitatea prin reducerea absorbției lor sistemice, precum și pentru reducerea sângerării la locul injecției. Aceste efecte se datorează acțiunii vasoconstrictoare a adrenalinei, în opoziție cu acțiunea vasodilatatoare a majorității anestezicelor locale

Pe lângă efectele benefice, ***asocierea adrenalinei cu anestezicele locale utilizate în stomatologie*** poate avea și efecte nedorite (a se vedea 3.2. „Anestezicele locale"). Astfel, din cauza efectului vasoconstrictor local, pot apărea ischemii ale țesutului pulpar și ale osului alveolar, cu creșterea incidenței osteitei postextracționale. În plus, efectele adverse sistemice legate de creșterea nivelului plasmatic al adrenalinei nu sunt de neglijat, în special la pacienții cu afecțiuni vasculare. Multiple studii controlate au arătat că după injectarea unui anestezic local în asociere cu adrenalină cresc nivelurile plasmatice ale catecolaminei de aproximativ

Scanned with OKEN Scanner

zece ori mai mult decât după injectarea anesteziculuí fără adrenalină. Aceste studii comparative au contrazis afirmațiile anterioare privind creșterea excesivă a nivelului de adrenalină endogenă sub acțiunea stresului operator și a stimulului dureros exagerat din cauza unui control mai slab al durerii, în cazul utilizării adrenalinei fără substanță vasoconstrictoare asociată. S-au emis, astfel, mai multe recomandări privind utilizarea unui agent vasoconstrictor ca adjuvant în anestezia locală, în practica de medicină dentară.

Asociația Americană de Cardiologie și Asociația Americană de Medicină Dentară au emis câteva ***recomandări privind utilizarea vasoconstrictoarelor în asociație cu anestezicele locale***:

- agenții vasoconstrictori pot fi utilizați în soluțiile anestezice locale doar dacă medicul este sigur că actul stomatologic va fi scurtat sau că analgezia va fi mai profundă;
- se recomandă atenție maximă pentru evitarea injectării intravasculare;
- se va utiliza cantitatea minimă necesară de vasoconstrictor;
- se va evita aplicarea directă a vasoconstrictorului pe leziuni epiteliale sau pe vase sângerânde.

În **oftalmologie**, adrenalina se poate utiliza în instilații intraoculare ca midriatic, ca decongestiv local și pentru scăderea presiunii intraoculare. În prezent, pentru aceste indicații se utilizează fie simpatomimetice, precum **fenilefrina**, agonist α_1, cu efect midriatic, util pentru examinarea retinei, și decongestiv conjunctival, sau agoniste α_2 ca **apraclonidina** sau **brimonidina**, fie simpatolitice, precum β-blocante – **timolol, betaxolol** (pentru scăderea presiunii intraoculare în glaucom).

Adrenalina este un medicament relativ greu de mânuit terapeutic, deoarece prezintă reacții adverse frecvente și grave. Acestea sunt în special în sfera cardiovasculară, cu apariția de creșteri tensionale marcate și risc de accident vascular cerebral, cu stimularea exagerată a cordului și risc de tahiaritmii severe, care pot ajunge până la fibrilație ventriculară, cu creșterea consumului de O_2 miocardic și agravarea unei cardiopatii ischemice, putând declanșa un infarct miocardic acut. Aceste reacții sunt mai severe când adrenalina se injectează intravascular, mai ales la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare preexistente sau la hipertiroidieni. De asemenea, adrenalina poate produce tremor al extremităților, anxietate și agitație psihomotorie, fenomene care pot apărea și în cursul ***anesteziei locale în stomatologie***, dacă se folosesc preparate care conțin adrenalină sau chiar alte simpatomimetice vasoconstrictoare: ex. levonordefrină (a se vedea 3.2. „Anestezicele locale").

Noradrenalina (NA) are o structură catecolaminică, cu doi oxidrili fenolici, dar fără substituent la azotul aminic terminal (fig. 2.3.). Din această cauză, NA are, în principal, efecte alfa-adrenergice, este lipsită practic de efecte β_2-adrenergice și are efecte β_1-adrenergice slabe. Aceasta face ca noradrenalina să fie un puternic vasoconstrictor, fără efecte vasodilatatoare sau bronhodilatatoare și fără efecte semnificative asupra cordului. Are în schimb efecte hipertensive, crescând atât tensiunea arterială sistolică, cât și pe cea diastolică. NA are o moleculă polară, fiind inactivă în administrare orală. NA este utilizată în tratamentul hipotensiunii arteriale severe și al șocului colaps, diluată în perfuzii intravenoase lente.

Dopamina este o catecolamină care acționează diferențiat, în funcție de dozaj, asupra receptorilor dopaminergici și adrenergici. La doze mici, acționează pe

Scanned with OKEN Scanner

receptorii dopaminergici periferici, cu efect vasodilatator în teritoriul splanhnic și renal, iar pe măsura creșterii dozelor, stimulează receptorii β_1-adrenergici și, ulterior, receptorii alfa-adrenergici, cu efecte hipertensive. Dopamina este indicată în tratamentul șocului cardiogen sau al insuficienței cardiace congestive.

Simpatomimeticele α_2 selective au efecte diferite de ale tuturor celorlalte simpatomimetice, deoarece prin stimularea receptorilor α_2–presinaptici determină, de fapt, scăderea eliberării NA în fanta sinaptică, cu efecte de tip simpatolitic indirect. Aceste substanțe vor determina scăderea TA prin acțiune asupra receptorilor α_2 din SNC, cu scăderea tonusului simpaticului periferic. Totuși, în aplicarea directă pe vasele sangvine, aceste substanțe sunt vasoconstrictoare. Așa acționează **clonidina** și **metildopa,** care sunt folosite ca antihipertensive.

Xilometazolina și **oximetazolina** stimulează direct receptorii α-adrenergici, fiind utilizate sub formă de colire, ca decongestivi topici, pentru efectul lor vasoconstrictor asupra mucoasei nazale.

Simpatomimeticele β-stimulante sunt reprezentate de **izoprenalină**, care este o catecolamină de sinteză cu un substituent izopropil la azotul aminic, motiv pentru care nu acționează, la doze uzuale, asupra receptorilor α, fiind un stimulant potent al receptorilor β_1-și β_2-adrenergici. Are efecte cardiostimulatoare, bronhodilatatoare și vasodilatatoare în teritoriile vasculare inervate β_2. Determină creșterea debitului cardiac cu o ușoară creștere a tensiunii arteriale sistolice, dar cu scăderea TA diastolice și medii.

Izoprenalina are o moleculă polară și, de aceea, nu se administrează oral. Se utilizează în principal ca antiastmatic, mai ales în criza de astm bronșic, pe cale sublinguală, inhalatoare sau intravenoasă. În plus, poate fi utilă în tratamentul blocurilor atrioventriculare (AV), deoarece crește viteza de conducere AV, și în stările de șoc cardiogen. Ca orice agonist β_1, poate stimula excesiv cordul, cu creșterea frecvenței și a excitabilității cardiace, determinând tahicardie, palpitații și chiar crize anginoase. Mai pot apărea tremor al extremităților, anxietate și agitație psihomotorie.

Simpatomimeticele β_1 selective sunt reprezentate de **dobutamină** și **prenalterol. Dobutamina** este în principal un β_1 agonist selectiv, dar acțiunile sale sunt mai complexe. Se utilizează pentru acțiunea sa inotrop pozitivă, cu creșterea forței de contracție miocardică, fiind indicată în special în șocul cardiogen, pe cale i.v.

Simpatomimeticele β_2 selective au ca particularitate structurală prezența unui radical foarte voluminos la gruparea aminică, fapt ce le conferă o creștere a intensității efectelor β_2-adrenergice. Principala lor acțiune fiind bronhodilatația, sunt utilizate de elecție în tratamentul astmului bronșic, fie în criza astmatică, fie în profilaxie. Substanțele din această grupă sunt **salbutamolul, salmeterolul, fenoterolul, orciprenalina și terbutalina.** În tratamentul de **întreținere** al astmului bronșic, se utilizează fie pe cale orală, fie sub formă de aerosoli, iar în criza astmatică se utilizează pe cale inhalatorie sau i.v., în funcție de severitate (a se vedea 12.1. „Medicația antiastmatică").

O indicație suplimentară a β_2-mimeticelor o reprezintă combaterea contracțiilor uterine din sarcină, datorită proprietății lor de a relaxa miometrul. În acest sens, se utilizează pe cale orală sau injectabil **salbutamolul** și **ritodrina**.

Simpatomimeticele indirecte acționează prin creșterea disponibilului de CA endogene în fantele sinaptice, având efecte de stimulare nespecifică asupra tuturor

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor adrenergici. Există mai multe modalități farmacologice prin care poate fi crescută cantitatea de CA în fanta sinaptică.

O primă modalitate de acțiune a simpatomimeticelor indirecte este **stimularea eliberării de CA din veziculele de depozit** de la nivelul butonului presinaptic. Substanțele care acționează astfel sunt transportate în terminația presinaptică, pătrund în veziculele de depozit și deplasează CA de la acest nivel în citoplasma neuronală, de unde acestea se eliberează în fanta sinaptică. Profilul lor farmacologic este asemănător cu cel al NA, neurotransmițător predominant de la nivelul sinapselor adrenergice. Unele dintre aceste substanțe pot stimula și direct receptorii α sau β, cum ar fi **efedrina,** de aceea fiind denumite simpatomimetice cu acțiune mixtă (directă și indirectă).

Substanțele din clasa simpatomimeticelor indirecte nu au structură catecolaminică deoarece nu prezintă doi oxidrili catecolici, motiv pentru care nu se pot fixa direct și nici acționa receptorii adrenergici. În plus, acestea au un radical metil la carbonul α, fapt ce le conferă proprietatea de a stimula eliberarea de CA din depozitele presinaptice (fig. 2.3.).

Au o polaritate mică a moleculei, fiind astfel active pe cale orală și putând străbate bariera hematoencefalică, având efecte stimulante pe SNC. Au o moleculă rezistentă la acțiunea COMT și MAO, având așadar o durată mai lungă de acțiune.

Efedrina este un alcaloid conținut în diferite plante, printre care *mahuang* și *Ephedra vulgaris*, utilizată in China de peste 2000 de ani. Este un simpatomimetic cu acțiune mixtă, directă pe receptorii α și β, și indirectă. Determină bronhodilatație, motiv pentru care poate fi utilizată pe cale orală sau injectabil în tratamentul astmului bronșic. Pe cale orală, este activă în combaterea hipotensiunii arteriale și a oboselii, datorită efectelor sale nervos centrale, de tip stimulant psihomotor. Din cauza multiplelor efecte adverse, similare oarecum cu ale adrenalinei, în prezent este utilizată în principal sub formă de soluții nazale de ser efedrinat 1‰, pentru acțiunea decongestivă asupra mucoasei nazale.

În prezent se utilizează pe scară mai largă un enantiomer al efedrinei numit **pseudoefedrină** care se poate administra fie oral în asociere cu analgezice și antipiretice ca decongestiv al mucoaselor și stimulant al SNC, sau în incontinență urinară la femei, fie local în mixturi decongestive, în rinite.

Nafazolina acționează similar cu efedrina și se utilizează exclusiv local sub formă de colire nazale sau oculare în concentrație de 1‰, ca decongestiv al mucoaselor. Nu este indicată la copiii mici, deoarece poate induce deprimarea SNC.

Amfetamina face parte din grupa așa-numitelor „amine de trezire", având proprietăți similare efedrinei, cu precizarea că pătrunde mai ușor în SNC, unde exercită efecte psihostimulante marcate. Crește performanțele psihice, menține starea de veghe și înlătură senzația de oboseală. Are efect anorexigen, de scădere a poftei de mâncare, și induce tremor al extremităților. În administrare prelungită, poate da dependență fizică și psihică; de aceea, este puțin utilizată terapeutic.

Toate medicamentele din clasa simpatomimeticelor stimulante ale eliberării de CA din depozite determină, în condițiile unei administrări repetate, o scădere până la anularea eficacității prin epuizarea depozitelor de CA. Acest fenomen se numește **tahifilaxie** și este unul dintre motivele pentru care aceste substanțe nu trebuie administrate pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

O a doua modalitate de acțiune a simpatomimeticelor indirecte este **inhibarea recaptării CA din fanta sinaptică în butonul presinaptic.**

În acest fel acționează **cocaina,** care este un alcaloid natural din frunze de *Erythroxylon coca*, utilizat terapeutic ca anestezic local. Are o moleculă nepolară și se absoarbe bine după orice cale de administrare, pătrunzând ușor în SNC. Prezintă efecte nervos centrale asemănătoare, dar mai intense decât ale amfetaminei. De aceea, cocaina este un drog folosit în toxicomania de stradă. Praful de cocaină se prizează și, din cauza puternicei sale acțiuni vasoconstrictoare, determină în timp necroză urmată de perforația septului nazal. În periferie, are efecte de tip adrenergic, cu creșteri tensionale, tahiaritmii cardiace și risc de infarct miocardic.

Antidepresivele triciclice - amitriptilina, imipramina, doxepina, împiedică și ele recaptarea CA în terminația presinaptică, având acțiune în special în SNC (a se vedea 3.9. „Antidepresivele").

A treia modalitate de creștere a disponibilului de CA în sinapsele adrenergice o reprezintă **inhibarea enzimelor metabolizante ale catecolaminelor,** și anume MAO și COMT. Unele substanțe, cum ar fi **tranilcipromina și fenelzina,** inhibă neselectiv și ireversibil atât MAO-A, cât și MAO-B și sunt utilizate pentru tratamentul depresiei endogene (a se vedea 3.9. „Antidepresivele").

Altă substanță, cum ar fi **selegilina,** inhibă selectiv și reversibil MAO-B, fiind utilizată ca antiparkinsonian.

Tolcapona și **entacapona** inhibă cealaltă enzimă metabolizantă a CA, reprezentată de COMT, cu prelungirea acțiunii levodopei prin reducerea metabolizării ei în periferie. Aceste substanțe se utilizează, de obicei în asociere cu levodopa, în tratamentul maladiei Parkinson (a se vedea 3.6. „Antiparkinsonienele").

2.2.2. Simpatoliticele

Simpatoliticele împiedică efectele stimulării receptorilor adrenergici fie direct, prin blocarea acestor receptori, fie indirect, prin inhibarea eliberării CA în fanta sinaptică.

Simpatoliticele directe sau blocantele adrenergice se fixează pe receptorii adrenergici și îi blochează.

Există **blocante α-adrenergice** care blochează neselectiv atât receptorii α_1, cât și α_2-adrenergici, cum ar fi **tolazolina** și **fentolamina,** care au în principal efecte vasodilatatoare, cu scăderea marcată a TA. Consecutiv, vor apărea reflexe presoare simpatice, cu eliberarea de NA din depozite și acționarea receptorilor β-adrenergici, rezultând stimularea cordului cu tahicardie, precum și creșterea secreției de renină. Fentolamina se utilizează limitat în tratarea și diagnosticul HTA din feocromocitom, iar tolazolina se folosește ca vasodilatator în afecțiunile vasculospastice periferice.

Blocantele α_1-adrenergice selective determină vasodilatație arterială și venoasă, fiind utilizate în principal în tratamentul HTA. Pot provoca hipotensiune arterială cu caracter ortostatic. Așadar, tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc progresiv. Prezintă avantajul, în comparație cu alfa-blocantele neselective, că nu determină tahicardie reflexă, deoarece receptorii α_2- presinaptici rămân funcționali. Principalele medicamente din această grupă sunt **prazosinul**

Scanned with OKEN Scanner

și **terazosinul.** În plus față de efectele cardiovasculare, prin blocarea receptorilor α_1 din prostată și colul vezical se obține relaxarea musculaturii netede, cu favorizarea micțiunii la bărbații cu hipertrofie de prostată. Această acțiune justifică utilizarea blocantelor α_1 selective în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată. Medicamentul utilizat este **tamsulosinul**, care blochează selectiv receptorii α_{1A} prostatici.

Blocantele receptorilor beta-adrenergici antagonizează efectele CA asupra acestor receptori. Consecutiv, prin blocarea receptorilor β_1 cardiaci deprimă funcțiile cardiace, cu scăderea frecvenței sinusale, a conducerii AV, a contractilității și excitabilității. Prin blocarea receptorilor β_1 din rinichi, ei scad secreția de renină, rezultând un efect de scădere a tensiunii arteriale, motiv pentru care se utilizează ca **hipotensoare.** În plus, prin **efectul bradicardizant**, beta-blocantele scad consumul de O_2 al inimii, fiind utile în tratamentul angorului de efort și al anginei pectorale. Prin scăderea conducerii AV, pot fi utile în anumite tahiaritmii supraventriculare, pentru scăderea frecvenței ventriculare. Ca **reacții adverse**, pot determina hipotensiune arterială, bradicardie excesivă și bloc AV. Prin blocarea receptorilor β_2 din bronhii, pot agrava afecțiunile însoțite de bronhospasm, cum ar fi astmul bronșic. Blocarea receptorilor β_2 din vasele mari poate induce un vasospasm ce agravează simptomatologia pacienților cu boli vasculospastice periferice.

În terapeutică, există beta-blocante neselective, cum ar fi **propranololul** sau β_1-blocante selective, care au avantajul că la doze terapeutice nu blochează receptorii β_2 din bronhii sau din vase, ceea ce le permite utilizarea la pacienții cu afecțiuni bronhospastice sau vasculospastice, sau la diabetici. Exemple de β_1-blocante selective sunt **metoprololul, atenololul, acebutololul, nebivololul** sau **bisoprololul.**

Unele beta-blocante, cum ar fi **timololul** sau **betaxololul**, se administrează local în tratamentul glaucomului, pentru efectele lor de scădere a tensiunii intraoculare.

Simpatoliticele indirecte sau ***neurosimpatoliticele*** blochează terminațiile adrenergice periferice, interferând cu eliberarea în fanta sinaptică a NA. Se va produce, practic, o denervare sinaptică, cu scăderea răspunsului la stimularea simpatică.

Guanetidina pătrunde în butonul presinaptic și stabilizează membrana, împiedicând eliberarea NA. Se realizează astfel un adevărat bloc presinaptic. Această blocare sinaptică are efecte pozitive, de tip hipotensor, dar și negative, prin anularea controlului simpatic presor (hipotensiune arterială cu caracter postural, în ortostatism, bradicardie, congestie nazală).

Rezerpina împiedică recaptarea CA în granulele de depozit din butonul presinaptic, determinând în timp epuizarea rezervelor de la nivelul sinapselor periferice dar și din SNC. Are efecte hipotensoare moderate care se instalează lent, dar și efecte nervos centrale, cum ar fi sedarea, depresia și chiar tulburările extrapiramidale. De asemenea, poate agrava ulcerul gastroduodenal.

Implicarea în medicina dentară a utilizării simpatoliticelor

Simpatoliticele se utilizează în general în tratamentul HTA, al bolii ischemice cardiace, al insuficienței cardiace congestive și al tulburărilor de ritm cardiac.

Principala reacție adversă, în special a α_1 blocantelor (prazosin) sau neurosimpatoliticelor (guanetidină, rezerpină) o reprezintă hipotensiunea arterială ortostatică,

Scanned with OKEN Scanner

care poate produce chiar sincopă, cu creșterea riscului de apariție a unor accidente dentare în cădere. De aceea, este necesară monitorizarea TA la pacienții hipertensivi care vor fi supuși unor intervenții stomatologice.

În plus, beta-blocantele neselective blochează vasodilatația indusă prin stimularea receptorilor β_2, iar dacă pacienții primesc simpatomimetice de tip adrenalină ca hemostatice locale sau adjuvante ale anestezicelor locale, poate să apară o creștere exagerată a TA prin acțiunea acestora pe receptorii α.

Unele medicamente ce scad tonusul simpatic periferic, cum ar fi neurosimpatoliticele sau α_2-stimulantele centrale (clonidină, metildopa), pot induce xerostomie, cu creșterea riscului apariției candidozei și a cariilor dentare. Beta-blocantele alterează compoziția proteinelor salivare, putând favoriza apariția diverselor tulburări la nivelul cavității bucale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

3. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

3.1. Anestezicele generale

Dr. Oana Andreia Coman

Anestezicele generale se mai numesc și **narcotice** deoarece provoacă un *somn anestezic sau narcoză*, din care bolnavul nu poate fi trezit prin stimuli obișnuiți. În plus, ele determină *analgezie*, adică lipsa de percepție a durerii, *suprimarea sau diminuarea multor reflexe viscerale* și, într-o măsură mai mare sau mai mică, *relaxarea musculaturii striate*. Toate aceste efecte sunt necesare în cursul unei anestezii pentru a realiza condiții optime de desfășurare a actului operator.

Pionieratul utilizării anesteziceloor se datorează stomatologilor, care au folosit pentru prima dată diferite substanțe inhalatorii în scopul combaterii durerii asociate extracțiilor dentare. *Oxidul nitros (protoxidul de azot)*, un gaz anestezic, a fost descoperit în 1772 de un om de știință englez, Joseph Priestley; ulterior, a fost stocat într-un dispozitiv construit de H. Davy în 1799 și, în final, folosit de un stomatolog, Horace Wells, în 1844, pentru mai multe extracții dentare sau proceduri operatorii. Concomitent, un student și partener al lui Wells, pe nume William Morton, a utilizat pentru prima dată în 1846 *eterul dietilic*, un lichid volatil, pentru extracția unei tumori mandibulare. Morton este practic creditat cu descoperirea anesteziei, iar eterul dietilic reprezintă primul agent anestezic propriu-zis recunoscut și utilizat în practică. De-abia după 1930 s-au introdus în uz noi lichide volatile anestezice, respectiv agenții halogenați (halotan, metoxifluran, enfluran, isofluran), care au înlocuit practic eterul, datorită faptului că acesta prezintă multiple reacții adverse (miros pătrunzător, efecte iritante la nivelul căilor respiratorii superioare și inferioare, ce fac inhalarea neplacută, hipersecreție traheo-bronșică, grețuri, vărsături). În plus, eterul are potență mică, determinând o inducție și o revenire din anestezie lente și neplăcute.

Principalele obiective ale anesteziei generale, menționate anterior (inducerea unui somn profund, combaterea durerii – analgezie, suprimarea reflexelor viscerale și relaxarea musculaturii striate) se aplică în general și chirurgiei buco-maxilo-faciale sau oro-dentare. Totuși, pot exista diferențe, deoarece de multe ori pacienții sunt

tratați în ambulatoriu, nefiind spitalizați, procedurile chirurgicale nu sunt foarte traumatizante și, uneori, pacientul poate rămâne conștient, fără să fie nevoie să fie adormit, ci doar sedat mai profund. Deși uneori este necesară instalarea unei anestezii generale, în prezent s-au dezvoltat tehnici specifice pentru a induce o stare de sedare mai profundă alături, desigur, de obținerea unei analgezii satisfăcatoare, care de multe ori sunt suficiente pentru intervențiile efectuate.

Instalarea și aprofundarea anesteziei generale, după administrarea unei substanțe anestezice pe cale inhalatorie, se face printr-o succesiune de **perioade și faze**, care corespund diferitelor grade ale depresiei sistemului nervos central și care au fost descrise în 1920 de Guedel pe eter. În condițiile folosirii unor doze prea mari de anestezic, există riscul deprimării funcției bulbului cerebral, cu moarte.

Inițial, se parcurge o **perioadă de inducție** în care este prezentă **analgezia** și care începe odată cu pierderea cunoștinței și durează până la instalarea anesteziei generale propriu-zise. În această perioadă, este caracteristică o **stare de excitație** psihomotorie, cu tonus muscular crescut, respirație rapidă și neregulată, puls frecvent și tensiune arterială crescută ușor. Aceste fenomene se datorează înlăturării unor mecanisme frenatoare centrale și apare doar în cazul folosirii de anestezice generale inhalatorii, nu și intravenoase.

Perioada de anestezie generală propriu-zisă se caracterizează prin somnul anestezic sau narcotic, cu analgezie bună și cu dispariția treptată a reflexelor, în speță a reflexelor faringian, laringian, de deglutiție și de vomă, fapt ce permite intubația orotraheală.

Dispariția reflexului corneean de clipire la atingerea genelor este un semnal al profunzimii somnului, iar dispariția reflexului pupilar la lumină poate fi considerată un semnal de alarmă al gravității deprimării sistemului nervos central. Reflexele peritoneale dispar și ele în faza de somn profund, fapt ce permite incizia chirurgicală și desfășurarea propriu-zisă a operației. Tonusul muscular este scăzut, iar asocierea de curarizante permite realizarea unei relaxări musculare optime, folosind doze mici de anestezic.

Perioada toxică nu ar trebui, în general, să fie atinsă. Ea este precedată de o fază de alarmă caracterizată prin deprimarea marcată a respirației și a circulației datorită supradozării substanței anestezice. La finalul perioadei toxice, dacă nu se oprește administrarea anesteziculuí, se produce colaps și/sau stop cardiorespirator.

Revenirea din anestezie se face parcurgând aceleași perioade și faze, în sens invers.

În anesteziologia modernă, perioadele de inducție datorate deprimării progresive a sistemului nervos central nu se mai succed în întregime, deoarece diferitele semne caracteristice sunt mascate sau chiar eliminate fie prin utilizarea anestezicelor generale intravenoase pentru inducerea anesteziei generale, fie prin administrarea unei medicații adjuvante (pre- și intraanestezice). Astfel, pentru obținerea unei relaxări eficiente a musculaturii striate se folosesc substanțe curarizante (pancuroniu-pavulon, suxametoniu) (a se vedea 2.1.5 „Curarizantele"). Pentru completarea analgeziei se utilizează analgezice opioide (morfină, petidină). Pentru calmarea bolnavului, în special pre-operator, se utilizează tranchilizante sau hipnotice (benzodiazepine sau barbiturice). Parasimpatoliticele, cum ar fi atropina sau butil-scopolamina, sunt necesare pentru contracararea reflexelor vagale ce induc bradicardie sau hipotensiune arterială intraoperator sau pentru atenuarea hipersecreției bronșice și salivare

Scanned with OKEN Scanner

produse de intubație. Pentru combaterea aritmiilor și controlul tensiunii arteriale, se pot folosi beta-blocante (propranolol) sau alte medicamente specifice.

În funcție de calea de administrare, anestezicele generale pot fi **inhalatorii** și **intravenoase**. La rândul lor, cele inhalatorii sunt lichide volatile sau gaze, care se administrează pe cale inhalatorie, cu ajutorul unor aparate speciale ce asigură un debit constant. Se asigură fie un circuit dechis (lichidele volatile se aplică pe mască), fie un circuit semiînchis sau închis (se intubează bolnavul cu ajutorul unui tub introdus în trahee și se conectează la aparatul de anestezie).

3.1.1. Anestezicele generale inhalatorii

Anestezicele inhalatorii lichide volatile sunt hidrocarburi halogenate (halotan), eteri halogenați (enfluran, isofluran, metoxifluran, sevofluran, desfluran), iar cele gazoase sunt reprezentate de protoxidul de azot.

Anestezicele volatile sunt absorbite prin schimbul gazos la nivel alveolar. Trecerea din alveole în sânge și distribuția lor tisulară, în principal în sistemul nervos central, sunt componente importante ale farmacocineticii acestor molecule. Un anestezic ideal ar trebui să aibă un efect rapid (inducție scurtă) și care să se termine repede după oprirea administrării anesteziculuí.

Unul dintre cei mai importanți factori care influențează transferul anesteziculuí din plămâni în sângele arterial îl reprezintă solubilitatea sa în sânge. Dacă anestezicul este puțin solubil în sânge, sunt necesare puține molecule pentru a crește presiunea sa parțială în sânge și, consecutiv, în creier, deci efectul său se va instala repede. Din această categorie fac parte protoxidul de azot, sevofluranul și desfluranul. Din contră, dacă anestezicul este moderat sau mult solubil în sânge, este necesar să se dizolve multe molecule pentru a crește presiunea lor parțială, iar timpul necesar pentru dizolvarea lor este mai mare, deci efectul va fi mai lent. Din această categorie fac parte enfluranul, isofluranul și halotanul, cu acțiune intermediară, și metoxifluranul și eterul, cu acțiune lentă.

Solubilitatea anestezicelor generale în sânge influențează major coeficientul de partiție sânge/gaz al acestuia, ce reprezintă raportul dintre concentrația anesteziculuí în sânge și cea din amestecul gazos. Acest coeficient este determinant pentru inducția anesteziei, aceasta fiind cu atât mai rapidă cu cât coeficientul este mai mic, adică anestezicul este mai puțin solubil în sânge.

Halotanul este o hidrocarbură halogenată cu un coeficient de partiție sânge/gaz mediu, de 2,3, motiv pentru care inducția este de aprox. 10 minute. Are o potență medie, cu analgezie slabă și relaxare musculară incompletă. Provoacă reacții adverse, uneori severe, cum ar fi aritmii grave prin favorizarea automatismului ectopic și a acțiunii aritmogene ventriculare a catecolaminelor. Rareori, poate determina necroză hepatică severă cu deces prin insuficiență hepatică sau hipertermie malignă, uneori letală. Din cauza acestor reacții adverse și a potenței anestezice medii, halotanul este mai puțin folosit în prezent în anestezia generală.

Enfluranul este un eter halogenat cu proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice asemănătoare halotanului. Are avantajul că nu este hepatotoxic. Are,

Scanned with OKEN Scanner

în schimb, efecte deprimante respiratorii care obligă uneori asistarea mecanică a respirației și poate da excitație motorie, cu convulsii, favorizate de hipocapnie.

Isofluranul este un izomer al enfluranului, dar cu potență mai mică decât acesta. Are avantajul că nu este hepato- sau nefrotoxic și că nu deprimă miocardul. Datorită coeficientului de partiție sânge/gaz relativ mic (1,4), asigură o inducție și o revenire rapide din anestezie, motiv pentru care este preferat halotanului și enfluranului.

Desfluranul este un analog al isofluranului cu un coeficient de partiție sânge/gaz mic (0,42), deci cu o inducție și o revenire din anestezie foarte rapide, fapt ce reprezintă un avantaj. În plus, nu are toxicitate de organ. Are, în schimb, efect iritant pe mucoasa respiratorie și poate determina tuse și laringospasm.

Sevofluranul este asemănător farmacocinetic cu desfluranul, asigurând o inducție și o revenire rapide din anestezie (coeficient 0,69). Nu irită căile respiratorii și nu determină tahicardie și nici toxicitate de organ.

Protoxidul de azot (oxidul nitros) este un gaz anestezic cu potență mică și efect rapid, deoarece este puțin solubil în sânge și are un coeficient de partiție sânge/gaz de 0,47. Pentru evitarea hipoxiei, concentrația de protoxid de azot din gazul inhalat nu trebuie să depășească 70% (restul de 30% este oxigen). De aceea, oxidul nitros realizează o anestezie insuficientă, fără relaxare musculară și cu păstrarea reflexelor. Este astfel indicat pentru suplimentarea altor anestezice generale, după o inducție prealabilă cu un anestezic intravenos.

3.1.2. Anestezicele generale intravenoase

Anestezicele intravenoase joacă un rol important în anesteziologia modernă. Sunt utilizate pe scară largă pentru inducerea anesteziei, care se completează apoi prin analgezice, curarizante sau anestezice inhalatorii. De asemenea, mai sunt utilizate în procedurile chirurgicale de scurtă durată, pentru sedare profundă sau anestezie superficială (chirurgie oro-dentară, buco-maxilo-facială, ginecologică, ortopedică sau în serviciile de ATI). Datorită liposolubilității marcate, aceste substanțe se distribuie preferențial în țesuturile lipofile bine perfuzate (creier, măduva spinării), unde realizează concentrații ridicate, motiv pentru care efectul lor se instalează rapid. În același timp, ele se și redistribuie rapid în țesuturile lipofile mai puțin perfuzate și inactive (țesut muscular și adipos). De aceea, efectul lor se termină repede, astfel încât aceste substanțe injectate în bolus au o durată scurtă de acțiune (între 5 și 10 minute).

În grupa anestezicelor generale intravenoase, sunt incluse barbiturice cu acțiune de foarte scurtă durată, unele benzodiazepine, ketamina, propofolul, etomidatul și unele opioide.

Barbituricele folosite ca anestezice generale intravenoase au efect de foarte scurtă durată (10-15 minute), determinând o inducție rapidă (10-30 de secunde) și ușoară. Sunt derivați substituiți ai acidului barbituric, mai folosite fiind **tiobarbituricele**, care conțin un atom de sulf în moleculă, reprezentate de **tiopental** sau **barbituricele N-metilate**, ce conțin un radical metil, reprezentate de **metohexital** și **hexobarbital**. Aceste particularități structurale le conferă o liposolubilitate marcată, responsabilă de proprietățile lor farmacologice. Sărurile de sodiu ale acestor substanțe sunt hidrosolubile, ceea ce face posibilă administrarea lor intravenoasă.

Scanned with OKEN Scanner

După injectarea în bolus intravenos, barbituricele induc foarte rapid un somn anestezic profund. Ele nu au efect analgezic, dar produc în schimb o slabă relaxare musculară și o deprimare a reflexelor. De aceea, barbituricele intravenoase se folosesc în principal pentru inducerea anesteziei, în asociație cu un analgezic opioid și cu un curarizant, cu posibilitatea de a administra în continuare un anestezic general pentru prelungirea și creșterea profunzimii anesteziei. În plus, barbituricele i.v. sunt utile și pentru tratarea unor stări convulsive.

Barbituricele administrate intravenos pot irita endovena, pot determina laringospasm, deprimare respiratorie și circulatorie, și aritmii cardiace, uneori severe.

Substanțele folosite actualmente din clasa barbituricelor intravenoase sunt:

- **Tiopentalul sodic**, care induce pierderea cunoștinței în 10-20 secunde și trezire după 5-10 minute.
- **Metohexitalul sodic**, care are efect mai scurt, de 4-7 minute, și potență mai mare decât tiopentalul.

În ***medicina dentară***, metohexitalul este utilizat pentru inducerea unei sedări profunde sau a unei anestezii generale la pacienții care urmează să sufere o intervenție chirurgicală oro-dentară în ambulator. Se poate administra singur sau în asociere cu o benzodiazepină, opioizi sau protoxid de azot. Are avantajul unei inducții foarte rapide și al unei durate scurte de acțiune (4-7 minute), cu revenire rapidă din anestezie. Prezintă riscul deprimării respirației, chiar al apneei și al declanșării tusei și a sughițului.

Alte substanțe folosite pe cale intravenoasă, în afara barbituricelor, au structuri chimice diverse și sunt utilizate, în special, pentru acțiunea lor deprimantă central, cu inducerea unei stări de sedare marcată și a unei relaxări musculare.

Din clasa **benzodiazepinelor**, se utilizează ca premedicație pentru inducerea anesteziei sau pentru sedare intraoperatorie **diazepamul, midazolamul** și **lorazepamul**. Au avantajul unui efect rapid, de câteva minute, cu o durată variabilă (de la 15-20 de minute pentru diazepam și midazolam, la 120 de minute pentru lorazepam). Acțiunea lor poate fi oprită brusc prin injectarea de **flumazenil**, care este un antagonist competitiv la nivelul receptorilor benzodiazepinici GABA-ergici. Benzodiazepinele au trei acțiuni care sunt utile pentru folosirea lor ca adjuvante ale anesteziei generale: efect sedativ, anxiolitic și de inducere a unei amnezii anterograde (pacientul nu-și mai amintește perioada operatorie).

Dintre cele trei benzodiazepine, **midazolamul** administrat intravenos (0,2-0,3 mg/kg) este cel mai utilizat atât ca premedicație pentru inducerea sedării în timpul anesteziei regionale, cât și ca agent anestezic unic în proceduri terapeutice și investigaționale de scurtă durată. Se utilizează atât la adulți, cât și la copii, ***în medicina generală și dentară***, și se poate administra și pe cale orală sau intranazală, tot în preanestezie.

Benzodiazepinele deprimă moderat respirația, dar pot produce apnee după injectarea intravenoasă rapidă. Deprimarea respirației este potențată de asocierea lor cu opioidele. Pot provoca iritarea endovenei, cu risc de tromboflebită. Aceste reacții sunt minime pentru midazolam, care este solubil într-o soluție apoasă cu pH 3,5. La pH-ul fiziologic al mediului intern, midazolamul devine foarte liposolubil, ceea ce îi conferă un efect rapid.

Scanned with OKEN Scanner

Ketamina este un compus de sinteză derivat de fenciclidină, parțial hidrosolubil și intens liposolubil. Aceasta diferă de celelalte anestezice intravenoase prin faptul că induce o analgezie semnificativă, dar cu o deprimare mai redusă a sistemului nervos central, caracterizată printr-o stare de desprindere de mediu, urmată de somn superficial. De aceea, anestezia indusă de ketamină este cunoscută sub numele de **„anestezie disociativă"**.

Mecanismul de acțiune al ketaminei este complex, dar efectul său major se datorează probabil inhibiției receptorilor N-metil-D-aspartat (NMDA), care sunt acționați în mod normal de acidul glutamic, un neurotransmițător excitator din creier. În plus, ketamina are efecte stimulante asupra receptorilor opioizi de tip miu. La nivel sistemic, ketamina stimulează circulația și activitatea cardiacă, cu tahicardie și creșterea tensiunii arteriale și a fluxului sangvin cerebral, și nu deprimă respirația, determinând bronhodilatație.

Principalul efect nedorit al ketaminei este reprezentat de tulburările psihice, cu reacții de tip psihotomimetic (halucinații, delir, confuzie, excitație, stări onirice etc.). În plus, nu abolește reflexele faringian și laringian, și crește secrețiile salivară și traheobronșică.

După administrarea intravenoasă, în bolus, ketamina induce în aprox. 30 de secunde somn superficial și analgezie intensă, dar are o durată scurtă de acțiune (5-10 minute), care se poate prelungi prin perfuzie intravenoasă. Este indicată ca analgezic unic pentru intervenții scurte, pentru inducerea anesteziei sau pentru suplimentarea altor anestezice (midazolam, propofol, protoxid de azot).

În ***medicina dentară***, nu este recomandată folosirea sa ca anestezic unic în intervenții diagnostice sau chirurgicale din sfera orală, faringiană sau laringiană, deoarece menține active reflexele locale și determină hipersecreție traheobronșică.

Propofolul este un alchilfenol puțin hidrosolubil, care se condiționează sub forma unei emulsii de tip ulei în apă, ce conține propofol 1% diluat în ulei de soia, glicerol și lecitină de ou, cu un pH de 7.

Are un efect anestezic rapid (30 de secunde) care se termină la 3-8 minute după injectarea sa în bolus, datorită redistribuției de la creier către alte țesuturi și bioinactivării hepatice. Mecanismul presupus de acțiune este de potențare a fluxului de clor prin canalele de clor ca urmare a legării de complexul receptor $GABA_A$.

În prezent, propofolul este cel mai utilizat agent pentru inducerea anesteziei, înlocuind frecvent barbituricele intravenoase pentru această indicație. Se mai poate utiliza, în perfuzie intravenoasă continuă, pentru menținerea anesteziei sau pentru sedare marcată în unitățile de terapie intensivă. În ***medicina dentară***, este preferat pentru inducerea unei sedări moderate sau profunde sau a unei anestezii generale în chirurgia ambulatorie dento-alveolară. Se administrează în perfuzie intravenoasă continuă, iar dozajul trebuie calculat în funcție de gradul dorit de deprimare a sistemului nervos central, în vederea realizării procedurii diagnostice sau chirurgicale alese.

Etomidatul este un derivat de imidazol cu efecte anestezice și mecanism de acțiune similar propofolului. După injectare intravenoasă, provoacă rapid somn anestezic superficial, cu durată scurtă (3-8 minute). Nu are efecte analgezice, motiv pentru care este necesară asocierea unui opioid. Datorită faptului că are efecte hemodinamice minime și că nu deprimă cordul, este de ales pentru inducția intravenoasă rapidă a anesteziei la pacienții cu afecțiuni cardiace. Datorită structurii sale,

Scanned with OKEN Scanner

etomidatul inhibă funcția corticosuprarenalelor, cu scăderea secreției endogene de cortizol, motiv pentru care nu se administrează în perfuzie intravenoasă continuă sau pentru sedarea bolnavilor în unitățile de ATI.

Opioidele sunt foarte des utilizate în schemele anestezice pentru suplimentarea analgeziei intra- și postoperator, în cadrul așa-numitei **„anestezii echilibrate"**. Injectate intravenos în doze mari, acestea pot provoca și o pierdere a cunoștinței. Au dezavantajul efectului deprimant respirator, ceea ce face necesară administrarea naloxonei, un antagonist al receptorilor opioizi. Dintre opioide, se poate utiliza morfina injectată i.v. și fentanylul sau sufentanylul, care au o potență mult mai mare ca a morfinei. Datorită acțiunii deprimante a centrului respirator la doze mari, **fentanylul** sau **sufentanylul** se pot folosi în asociere cu **droperidolul** (un neuroleptic butirofenonic) pentru a realiza așa-numita **neuroleptanalgezie**. Această stare se caracterizează prin somnolență, dar fără pierderea cunoștinței, indiferență psihică, activitate motorie redusă, toate datorate droperidolului, asociate cu analgezie marcată, datorată opioidului. Dacă se dorește creșterea profunzimii anesteziei, la această combinație de fentanyl/sufentanyl cu droperidol se poate asocia și **protoxidul de azot**, administrat inhalator, realizând **neuroleptanestezia**.

Reacțiile adverse ale acestor combinații sunt, de fapt, sumarea reacțiilor adverse ale fiecărei substanțe în parte: opioidul deprimă respirația și miocardul, proporțional cu doza, iar droperidolul poate induce aritmii cardiace severe, chiar torsada vârfurilor, sindrom extrapiramidal sau rigiditate musculară.

Combinația opioidelor cu midazolamul sau diazepamul poate determina sedare profundă, asociată desigur cu analgezie, necesare pentru multe intervenții stomatologice ambulatorii. În continuare, aceste medicamente se pot asocia cu propofolul, protoxidul de azot sau metohexitalul, pentru creșterea profunzimii anesteziei.

3.2. Anestezicele locale

Dr. Mihnea Costescu

Anestezicele locale sunt substanțe medicamentoase care realizează blocarea conducerii impulsului nervos, la nivelul unei arii determinate a corpului, pentru o perioadă limitată de timp.

Prima substanță utilizată ca anestezic local a fost cocaina (extrasă din *Erythroxylon coca*), izolată de Niemann în 1859 și caracterizată din punct de vedere farmacologic de von Anrep. Din cauza potențialului ridicat de a produce reacții adverse importante, în prezent cocaina este utilizată foarte rar.

Anestezicele locale trebuie să aibă o **structură chimică** capabilă să blocheze influxul de ioni de sodiu la nivelul axolemei (membranei axonului), astfel încât să producă împiedicarea transmiterii potențialului de acțiune la acest nivel. Acest lucru este absolut necesar datorită observației că un axon fără citoplasmă, dar cu membrana citoplasmatică intactă, poate transmite impulsul nervos.

Scanned with OKEN Scanner

A doua caracteristică importantă a anestezicelor locale este reprezentată de raportul liposolubilitate/hidrosolubilitate. Liposolubilitatea este importantă pentru a permite moleculei de anestezic local să străbată barierele anatomice care există între locul de administrare și cel de acțiune, iar hidrosolubilitatea este importantă pentru ca medicamentul să formeze soluții injectabile, să poată fi administrat în doză eficientă și să nu precipite odată ajuns în contact cu lichidul interstițial.

De cele mai multe ori, anestezicele locale au în **structură** trei componente:

- două extremități formate dintr-un inel aromatic lipofil, la un capăt, și o amină cuaternară sau terțiară terminală, hidrofilă, la cealaltă extremitate;
- un lanț intermediar (ester sau amidă).

Există o relație strânsă între structură și efect, cele trei componente menționate fiind importante pentru efectul anestezicelor locale.

Inelul aromatic crește liposolubilitatea compusului. Această solubilitate mai mare crește difuzibilitatea compusului prin tecile nervoase și prin membranele neuronale ale axonilor. Liposolubilitatea se corelează cu potența anesteziculului local. De exemplu, bupivacaina, care este mai solubilă în lipide decât lidocaina, este mai potentă: o concentrație de 0,5% bupivacaină (5 mg/ml) are aceeași intensitate a efectului anestezic ca și soluția de lidocaină 2% (20 mg/ml).

Lanțul intermediar permite, pe de o parte, **clasificarea** din punct de vedere chimic, în două grupe: **esteri** (-COO-) și **amide** (-NHCO-), care au modele de biotransformare diferite: esterii sunt hidrolizați de esterazele plasmatice, în timp ce amidele sunt metabolizate în ficat (tabel 3.1.). Pe de altă parte, acest lanț intermediar realizează o separare spațială necesară între componentele lipofilă și hidrofilă, pentru a permite transferul moleculei între lichidul interstițial, faza hidrofilă, și membrana neuronală, faza lipofilă. De cele mai multe ori, anestezicele locale, atunci când sunt transportate în sânge, se leagă de α_1-glicoproteina, proprietate care se corelează cu afinitatea anestezicelor locale pentru proteinele din interiorul canalelor de sodiu.

Proprietățile farmacologice ale anestezicelor locale se corelează cu principalele caracteristici fizico-chimice ale acestora, după cum este prezentat în tabelul 3.1.

Amina terminală poate exista în formă terțiară, care este liposolubilă, sau în formă cuaternară, care este hidrosolubilă. Inelul aromatic determină gradul real de liposolubilitate, iar amina terminală acționează ca un „comutator on-off", ceea ce îi permite anesteziculului local să existe sub formă liposolubilă sau hidrosolubilă. Formele terțiare sau cuaternare joacă un rol esențial în succesiunea de evenimente care duce la blocarea conducerii nervoase.

În general, anestezicul local, pentru a fi stabil în soluție, se găsește sub formă de sare a acidului clorhidric. În momentul injectării, anestezicul se găsește sub formă cuaternară (N^+), solubilă în apă, iar timpul până la instalarea anesteziei locale este în funcție de proporția de molecule care se convertesc la forma terțiară (N), liposolubilă, atunci când molecula este expusă pH-ului fiziologic (7,4).

Constanta de ionizare (pKa) pentru anestezic reprezintă pH-ul la care 50% dintre molecule se găsesc sub formă terțiară liposolubilă și 50% sub formă cuaternară solubilă în apă. pKa-ul tuturor anestezicelor locale este mai mare de 7,4 (pH fiziologic); prin urmare, o proporție mai mare a moleculelor de anestezic se găsește sub formă cuaternară, solubilă în apă, atunci când este injectată în țesut. În mediul acid, asociat țesuturilor inflamate, este favorizată configurația cuaternară, care

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3.1. Corelațiile dintre proprietățile fizico-chimice și cele farmacologice ale anestezicelor locale

Proprietăți fizico-chimice	Proprietatea farmacologică influențată	Explicația
Liposolubilitatea	Potența de acțiune	Solubilitatea în lipide sporește difuziunea prin tecile neuronale și membrana celulară, ceea ce permite utilizarea unor doze mai mici pentru același efect anestezic
Tipul de legătură între inelul aromatic și terminația aminică	Metabolizarea	Esterii sunt metabolizați la nivel plasmatic de către colinesteraze; amidele sunt metabolizate în ficat
Legarea de proteinele plasmatice	Durata de acțiune	Afinitatea pentru proteinele plasmatice corespunde cu afinitatea pentru proteinele din structura canalului de sodiu, prelungind prezența anesteziculuí la locul de acțiune
Constanta de disociere	Determină timpul de apariție a efectului	Constanta de disociere este răspunzătoare pentru proporția moleculei terțiare (liposolubile) la un anume pH. Anestezicele cu pKa mai mic au o proporție mai mare de molecule în stadiu terțiar, difuzia se face mai repede, efectul se instalează mai rapid

crește solubilitatea în apă. Probabil, aceasta reprezintă o dificultate atunci când se încearcă anestezierea unor țesuturi inflamate sau infectate, pentru că există mai puține molecule terțiare liposolubile care să poată străbate membrana neuronală.

De exemplu, în aceste situații, bupivacaina (pKa 8,1) ar fi mai puțin eficientă decât mepivacaina (pKa 7,6). În ciuda acestor considerente teoretice și experimentale, realitatea clinică arată că alcalinizarea soluției de anestezic local nu crește difuziunea tisulară și celulară, pentru că sistemele tampon prezente în lichidul extracelular neutralizează această alcalinizare.

Anestezicele locale **blochează percepția durerii prin inhibarea propagării impulsului nervos la nivelul nervilor periferici**. Din datele electrofiziologice rezultă că administrarea de anestezice locale nu modifică potențialul de repaus al membranei neuronale, dar modifică răspunsul acesteia la diverși stimuli.

Există trei teorii privitoare la mecanismul molecular de acțiune al anestezicelor locale:

- Teoria conform căreia membrana suferă o modificare de volum, în sensul creșterii în volum a stratului bimolecular lipidic, cu îngustarea canalelor pentru ionii de sodiu, ceea ce limitează creșterea permeabilității pentru ionii de sodiu. Acest lucru se realizează prin pătrunderea porțiunii liposolubile a anesteziculuí local la nivelul membranei axonale, cu apariția schimbării de configurație la nivelul matricei lipoproteice din structura membranei nervoase. Această teorie este susținută de acțiunea anestezică a benzocainei, în structura căreia nu există unitatea cationică (amina cuaternară).

Scanned with OKEN Scanner

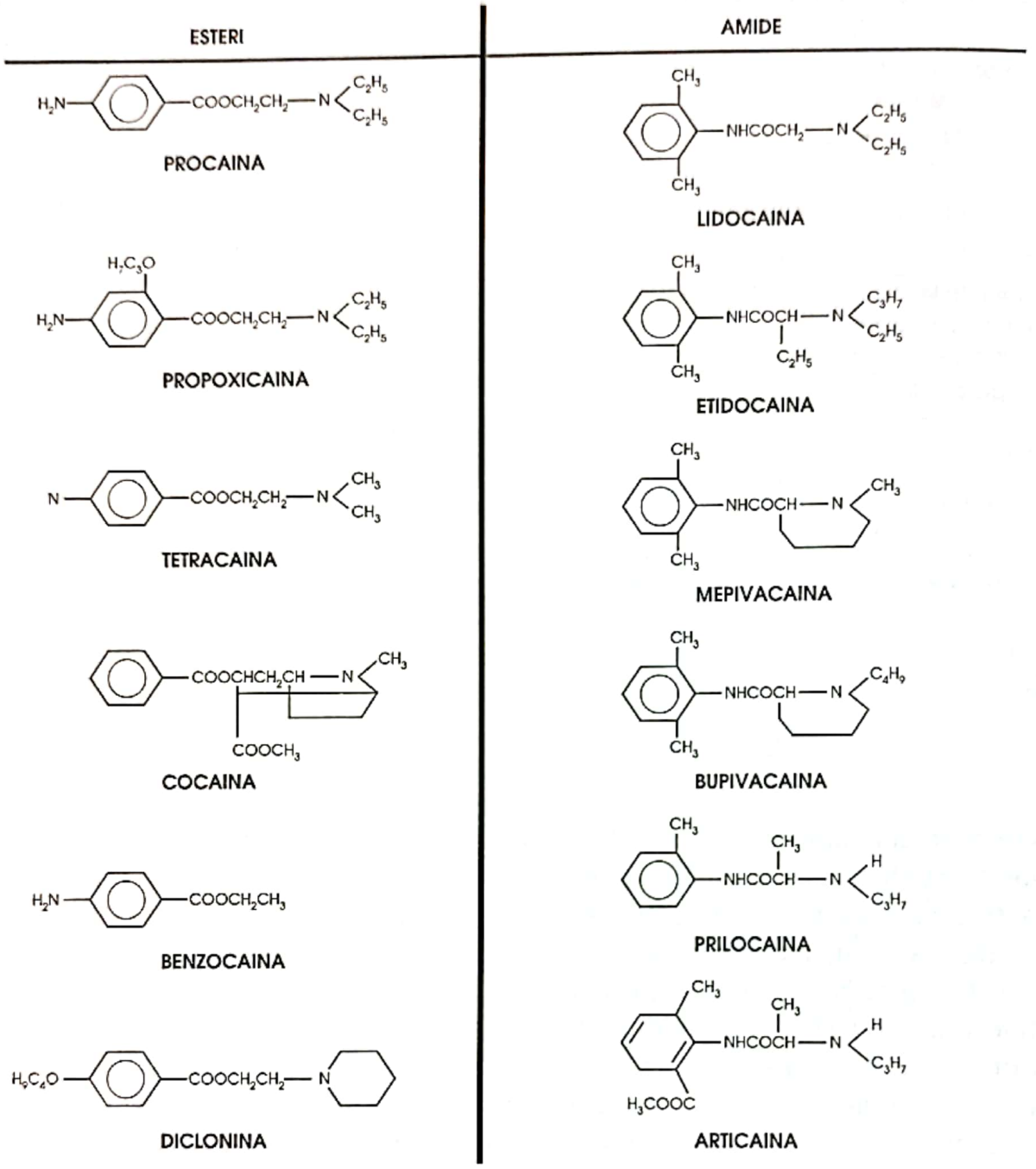


Fig. 3.1. Structuri chimice ale principalelor anestezice locale.

- Teoria deplasării ionilor de calciu susține că anestezicul local acționează prin îndepărtarea ionilor de calciu dintr-o zonă a membranei nervoase care controlează permeabilitatea ionilor de sodiu. Studiile care au demonstrat că procentul variabil de ioni de calciu din jurul membranei nervoase nu influențează anestezia au infirmat această teorie.
- Teoria receptorilor specifici – cea mai larg răspândită și accceptată astăzi, presupune legarea anesteziceloor locale de receptori specifici din interiorul canalelor de sodiu. Conform acestei teorii, acțiunea anesteziceloor locale este directă și nu se produce o schimbare a proprietăților generale ale membranei neuronale. Cuplarea anesteziculuui local cu acești receptori situați fie pe extremitatea externă

Scanned with OKEN Scanner

a axoplasmei, fie pe extremitatea internă a acesteia, duce la scăderea sau chiar anularea permeabilității pentru ionii de sodiu, cu întreruperea conductibilității nervoase.

Anestezicele locale se pot clasifica în funcție de modul de a reacționa cu receptorii specifici de la nivelul canalului de sodiu:

- molecule care se atașează de receptorii situați în interiorul canalului de sodiu, și anume: aminele terțiare (lidocaină, prilocaină, mepivacaină, articaină, bupivacaină);
- molecule care se atașează de receptorii situați la suprafața canalului de sodiu (tetrodotoxina, saxitoxina);
- molecule care acționează la nivelul porților canalului de sodiu prin deschiderea sau închiderea acestora (veninurile unor specii de scorpion).

Canalul de sodiu este alcătuit din trei subunități: α, $ß_1$ și $ß_2$. Subunitatea α are dimensiunile cele mai mari și formează canalul propriu-zis, în timp ce subunitățile β au rol în susținerea canalului în interiorul membranei. Subunitatea α este alcătuită din patru domenii omoloage (numerotate I-IV). Fiecare este alcătuit din șase segmente helicoidale similare structural, notate S1- S6, care traversează membrana neuronală. Segmentul S4 are rolul de a modula impulsul nervos pe o cale voltaj-dependentă, ceea ce duce la deschiderea canalului de sodiu la acțiunea stimulului depolarizant. În structura segmentului S4, se găsesc numeroși radicali cationici, ceea ce necesită rotarea acestui segment pentru a permite influxul de ioni de sodiu. De exemplu, lidocaina imobilizează segmentul S4 al domeniului III în forma externă depolarizată și încetinește mișcarea segmentului S4 al domeniului IV. Imobilizările acestor segmente blochează canalul de sodiu în poziția „închis".

Datorită poziționării situsurilor în interiorul canalului de sodiu, accesul anestezicelor locale la acest nivel este relativ dificil. Moleculele de anestezice locale cu structură cuaternară de amoniu (încărcate pozitiv) nu pot ajunge prin structura membranei la nivelul acestor situsuri. Ele ajung la acest nivel pe o cale apoasă din structura canalului de sodiu, cale ce trebuie să se găsească în starea „deschis". Benzocaina și anestezicele în formă terțiară (neionizată) pot ajunge la situsurile de legare prin stratul lipidic membranar și prin porțiunile hidrofobe ale canalului de sodiu.

Datorită faptului că între structura moleculară a canalelor ionice pentru sodiu și cele pentru potasiu și calciu există similarități importante, pot fi inhibate uneori și canalele de potasiu și calciu, ceea ce duce la variații ale efectului la nivel local. Aceste variații vor include blocarea nocicepției.

În concluzie, **anestezicele locale blochează transmiterea influxului nervos** prin faptul că, la aplicarea unui stimul, **conductanța pentru Na^+ scade**, ceea ce nu mai permite acumularea ionilor intracelular și, astfel, nu se mai declanșează potențialul de acțiune.

Modalități de acțiune în raport cu tipul de fibră nervoasă

Din punct de vedere clinic, există o corelație între tipul de fibră nervoasă și modalitatea de influențare a acesteia de către anestezicul local.

Un nerv periferic este alcătuit din zeci până la mii de axoni susținuți și vascularizați de câteva straturi de țesut conjunctiv. Axonii sunt separați unul de celălalt de către

Scanned with OKEN Scanner

endonerv. Perinervul îi unește în fascicule, care pot conține între 500 și 1.000 de fibre nervoase. Grosimea perinervului variază în funcție de diametrul fasciculului pe care îl însoțește. Cu cât acesta este mai gros, difuziunea anesteziculuí local este mai lentă. Stratul cel mai apropiat de fibra nervoasă este perilema, ce reprezintă principala barieră în calea pătrunderii anesteziculuí local în membrana axonului. Fasciculele sunt unite de un țesut conjunctiv areolar numit epinerv, care alcătuiește aproximativ jumătate din diametrul unui nerv. Epinervul poate fi străbătut cu ușurință de anestezicele locale, dar prezența vaselor sangvine și a limfaticelor în structura acestuia permite sângelui și limfei să preia o parte din moleculele de anestezic și, astfel, să diminueze intensitatea efectului și să scurteze durata acestuia.

Clinic, s-a observat că fibrele preganglionare de tip B și fibrele postganglionare de tip C sunt primele interesate de acțiunea anesteziceloг locale, în vreme ce fibrele motorii groase de tip A sunt puțin influențate. Neuronii senzitivi sunt foarte heterogeni din punct de vedere al mărimii și tipului de sensibilitate deservite. Ordinea în care este blocată transmisia nervoasă este următoarea: durere, rece, cald, atingere și presiune.

Experimentele realizate cu procaină au demonstrat, însă, că nu diametrul nervului este cel mai important (s-a constatat că unele fascicule nervoase cu diametrul relativ mare răspund uneori mai rapid decât fasciculele amielinice cu diametrul mic) în evaluarea intensității și rapidității de instalare a anesteziei locale, ci un alt parametru numit **lungime minimă (critică).**

În fibrele nervoase mielinizate, potențialul de acțiune se propagă de la un nod Ranvier la altul printr-un proces saltatoriu, ceea ce necesită blocarea impulsului nervos de către anestezicul local la nivelul a trei noduri Ranvier consecutive. Datorită faptului că distanța internodală este direct proporțională cu diametrul fibrei nervoase, la cele de mici dimensiuni anestezia apare mai rapid. Pe măsură ce concentrația anesteziculuí la nivelul fasciculului nervos crește, vor fi interesate inițial fibrele de dimensiuni mici și, ulterior, cele de dimensiuni mari, cu mențiunea că efectul anestezic dispare mai întâi de la nivelul celor din urmă.

Concentrația extraneuronală de anestezic local scade treptat prin difuzie, dispersie și absorbție, în timp ce concentrația intraneuronală de anestezic rămâne relativ stabilă. Astfel, gradientul intra/extraneuronal se inversează, iar moleculele de anestezic încep să difuzeze în afara nervului, ceea ce duce la repermeabilizarea canalelor de sodiu și reapariția conductibilității nervoase, cu **terminarea efectului anestezic.**

Readministrarea anesteziculuí local

Uneori, manevrele stomatologice se pot prelungi dincolo de durata unei anestezii locale obișnuite, ceea ce necesită repetarea unei injecții cu anestezic local. Acest lucru are drept rezultat, de obicei, o **reanesteziere** profundă, cu o inducție mai scurtă decât cea inițială, dar uneori această reanesteziere foarte rapidă nu este posibilă.

În momentul în care se administrează o nouă doză de anestezic, gradientul de concentrație extraneuronal/intraneuronal se modifică din nou, în favoarea mediului extraneuronal, iar anestezicul difuzează către interior, înspre nerv. Sumarea anesteziculuí rezidual și a celui nou introdus are ca rezultat instalarea mai rapidă a

Scanned with OKEN Scanner

anesteziei profunde după injectarea unui volum de substanță mai mic decât a fost necesar inițial.

În situația în care manevra stomatologică se prelungește, uneori **readministrarea** unui volum de anestezic local poate fi ineficientă.

Tahifilaxia poate fi luată în discuție atunci când după readministrare nu se obține efectul anestezic dorit. Aceasta este definită ca o reducere sau dispariție a efectului anestezic la administrări repetate ale aceluiași medicament. Posibilitatea de apariție a tahifilaxiei este mai mare în cazul în care anestezia dispare complet (apare senzația dureroasă) – pacientul percepe durerea în timpul manevrelor terapeutice. Durata, intensitatea și extinderea anesteziei după repetarea administrării este mult redusă. În această situație, tahifilaxia este probabil rezultatul unuia sau mai multor factori: edem, hemoragie localizată, formarea de cheaguri sangvine, hipernatremie sau scăderea pH-ului tisular. Primii trei factori împiedică anestezicul local să ajungă la nivelul fibrei nervoase. Următorul, hipernatremia, crește gradientul concentrației de ioni de sodiu, ceea ce contracarează capacitatea anestezicului local de a bloca influxul de sodiu. Ultimul factor, scăderea pH-ului tisular, parțial determinat de prima injectare (anestezicele locale se administrează sub formă de sare clorhidrică – acidă), face ca, la o a doua administrare, numărul moleculelor de anestezic care se transformă în formă liposolubilă (terțiară) să scadă.

Efecte farmacologice ale anestezicelor locale

Odată ajunse în circulația generală prin difuziune de la locul injectării, anestezicele locale pot determina apariția unor efecte farmacologice la nivelul diferitelor organe și țesuturi.

Anestezicele locale străbat cu ușurință bariera hematoencefalică. S-a constatat că, în urma administrării unor doze de anestezic local utilizate în practica stomatologică, pot apărea efecte asupra sistemului nervos central, cum ar fi: amețeală, tulburări vizuale, auditive, senzație de dezorientare și fasciculații musculare. Aceste manifestări apar cu frecvență ridicată în special în urma utilizării lidocainei. La concentrații sangvine de lidocaină mai mari de 7,5 µg/ml, există riscul de apariție a convulsiilor.

Asupra sistemului cardiovascular, anestezicele locale au efecte diferite. Unele dintre ele pot fi utile chiar în tratamentul aritmiilor cardiace (lidocaina), în vreme ce altele cresc incidența reacțiilor adverse la acest nivel. La nivelul fibrelor Purkinje, lidocaina scurtează durata totală a potențialului de acțiune și perioada refractară, ceea ce are efect antiaritmic. La nivelul miocardului contractil, anestezicele locale produc o scădere a forței de contracție, proporțională cu concentrația plasmatică realizată. La doze uzuale de lidocaină, acest efect este compensat de reflexele simpatice și nu se manifestă clinic. Ca o dovadă că nu toate anestezicele locale acționează similar, s-a constatat că mepivacaina produce scăderea rezistenței vasculare periferice, ceea duce la creșterea debitului cardiac. S-a constatat că anestezicele cu liposolubilitate foarte mare (de ex. bupivacaina) au o cardiotoxicitate mai mare decât cele cu liposolubilitate mai scăzută. Asupra sistemului arterial, la doze uzuale, anestezicele locale au o influență minoră, în vreme ce la doze toxice se produce dilatație arteriolară și hipotensiune arterială importantă. Anestezicele locale cu potențial vasodilatator sunt bupivacaina, lidocaina, articaina, mepivacaina și

Scanned with OKEN Scanner

procaina. Se apreciază că, posibil cu excepția ropivacainei și a mepivacainei, la administrare submucoasă, toate celelalte anestezice provoacă vasodilatație, care scurtează durata efectului, crește incidența reacțiilor adverse de tip toxic și crește sângerarea pe parcursul manevrelor stomatologice.

Datorită acestei vasodilatații, de cele mai multe ori, anestezicele locale se administrează **asociate cu vasoconstrictoare**, cum ar fi:

- epinefrina (adrenalina) în concentrații cuprinse între 1:200.000 și 1:50.000;
- norepinefrina (noradrenalina) în concentrații cuprinse între 1:200.000 și 1:100.000;
- levonordefrin (neo-cobefrin) în concentrații cuprinse între 1:20.000 și 1:10.000 (a se vedea 2.2.1. „Simpatomimeticele").

Tipuri de anestezie locală

În funcție de modalitatea de administrare, teritoriul ce urmează a fi anesteziat și concentrația soluției de anestezic utilizate, anestezia locală poate fi:

- **anestezie de contact,** care constă în aplicarea pe tegumente sau mucoase de soluții apoase și spray-uri, concepute pentru suprafețe mari, sau soluții uleioase și geluri, pentru suprafețe mici. Dacă se aplică pe tegument, penetrabilitatea prin epidermul intact este practic nulă, iar în cazul aplicării pe mucoase, absorbția este rapidă. Se utilizează în acest scop: benzocaina, cocaina hidroclorică (în concentrații cuprinse între 2% și 10%), lidocaina (concentrație clinică acceptată 5%), EMLA (*eutectic mixture of local anesthetics*, amestec eutectic de anestezice locale), care conține lidocaină 2,5% și prilocaină 2,5%, și tetracaina hidroclorică (în concentrație de 2%).
- **anestezie de infiltrație**, care constă în injectarea anesteziculuí local în apropierea filetelor sau a fibrelor nervoase ce deservesc teritoriul care urmează a fi anesteziat. Introducerea unei cantități de soluție anestezică submucos în apropierea unui filet nervos duce la anestezierea porțiunii distale a nervului respectiv și se poate obține anestezia unui singur nerv, ceea ce reprezintă anestezia locală uzuală sau anestezia plexală (plex brahial sau sciatic).
- **anestezie spinală**, care constă în introducerea soluției de anestezic local, subarahnoidian, pentru a produce anestezie chirurgicală în structurile organismului situate subdiafragmatic. Injectarea se face sub prima vertebră lombară, iar concentrația soluției de anestezic local utilizate trebuie să fie mare, astfel încât volumul injectat să fie minim. Se pot utiliza pentru acest tip de anestezie: lidocaina, tetracaina, bupivacaina.
- **anestezia epidurală** în care injectarea se face în spațiul virtual dintre dura mater și țesutul conjunctiv care tapetează canalul medular, tot sub prima vertebră lombară. Cantitatea de anestezic este mai mare decât în cazul anesteziei spinale, iar instalarea anesteziei se face mai lent decât în cazul acesteia.

Utilizarea în stomatologie

Anestezicele locale se utilizează pentru a îndepărta senzația dureroasă care apare pe parcursul manevrelor stomatologice sau din chirurgia dento-alveolară. Incidența reacțiilor adverse non-letale la administrarea de anestezice locale este

Scanned with OKEN Scanner

considerată de Persson în jurul valorii de 2,5%, în vreme ce administrarea îndelungată a anesteziceloor locale poate determina un deces la 1,4 milioane de administrări până la un deces la 45 de milioane de administrări.

Alegerea anesteziculuí local utilizat în stomatologie trebuie să fie făcută în funcție de eficiență, siguranță, particularitățile pacientului și manevrele ce urmează a fi efectuate. În afară de lidocainã, se utilizează frecvent alte patru amide, care au proprietăți asemănătoare din punct de vedere al stabilității, al eficacității și al incidenței reduse a reacțiilor de tip alergic, și anume: mepivacaina (1957), prilocaina (1960), bupivacaina (1963), articaina (1970).

Lidocaina hidroclorică. Descoperită de Nils Lofgren în 1943 și aprobată de FDA în 1948, este un anestezic local cu structură amidică. Administrarea unei soluții de 2% lidocainã clorhidrică asociată cu epinefrină 1:100.000 este cea mai frecvent folosită astăzi, dar se poate utiliza cu bune rezultate și cea asociată cu epinefrină 1:50.000. Asocierea cu epinefrină prelungește durata anesteziei prin reducerea efectului vasodilatator al lidocainei. Se poate administra și lidocainã 2% ca atare, care, în condiții normale, permite manevre stomatologice uzuale. Pentru situația în care nu se obține anestezia, se poate folosi o soluție de lidocainã 5% asociată cu epinefrină 1:80.000. Vasodilatația indusă de lidocainã limitează durata efectului la nivelul pulpei dentare la aproximativ 5-10 minute. Dacă se asociază cu adrenalină, durata anesteziei pulpare poate crește până la 60 de minute, iar pentru țesuturile moi poate crește la 180-240 de minute. Dozele maxime recomandate sunt de 7mg/kgc, fără a se depăși 500 mg, ca doză maximă. Asocierea lidocainei cu epinefrină în concentrație de 1/50.000 are și un efect hemostatic semnificativ în raport cu asocierea cu epinefrină în concentrație de 1/100.000 sau 1/200.000. Reacțiile adverse la lidocainã sunt relativ reduse, incidența acestora fiind mai mică decât în cazul procainei. Metabolizarea lidocainei se face la nivel microzomial hepatic prin transformare în monoetilglicinã și xilidinã, anestezic local cu potențial toxic ridicat. Timpul de înjumătățire al lidocainei este de aproximativ 90 de minute. Se elimină în proporție de 10% sub formă nemodificată, pe cale renală, și 80% sub formă de metaboliți. La doze mari, lidocaina poate produce amețeli, obnubilare, fasciculații musculare și, rareori, convulsii.

Mepivacaina clorhidrică este o amidă asemănătoare lidocainei descoperită de A.F. Ekenstam în 1957 și aprobată de FDA în 1960, care poate fi administrată sub formă de soluție în concentrație 2% asociată cu levonordefrin 1:20.000, ceea ce duce la o anestezie pulpară cu durata de 60 de minute și a țesuturilor moi cu durata de 180-300 de minute. Se poate administra sub formă de soluție în concentrație de 3%, fără vasoconstrictor, condiție în care realizează anestezie pulpară, cu durata între 20 de minute pentru infiltrații și 40 de minute în cazul anesteziei tronculare, și a țesuturilor moi, cu durata de 120-180 de minute. Doza maximă care poate fi administrată este de 6,6 mg/kgc, maximul de substanță ce poate fi administrat o dată fiind 400 mg. Timpul de înjumătățire este de 1,9 ore. Se elimină în cea mai mare parte prin metabolizare hepatică și în proporție cuprinsă între 1-16 % ca atare, pe cale renală.

Reacțile adverse posibile la administrarea de mepivacainã sunt reprezentate de stimularea sistemului nervos central (stare de agitație, convulsii), urmate de apariția deprimării SNC (somnolență). Se consideră că reacțiile adverse de tip alergic documentate în cazul mepivacainei sunt practic inexistente.

Scanned with OKEN Scanner

Prilocaina clorhidrică este un anestezic local cu structură amidică, descoperit de Löfgren și Tegnér în 1953 și aprobat de FDA în noiembrie 1965. Se utilizează sub formă de soluție în concentrație de 4% asociată cu epinefrină 1/200.000. Atunci când se utilizează singură, în infiltrație, produce anestezie pulpară de 10-15 minute și anestezia țesuturilor moi de 90-120 de minute, iar când se face anestezie tronculară, durata este de 40-60 de minute pentru anestezie pulpară și de 120-140 de minute pentru anestezia țesuturilor moi. Când se asociază cu epinefrină, produce anestezie pulpară de 60-90 de minute si anestezia țesuturilor moi de 180-480 de minute. Doza maximă este de 8mg/kgc, doza maximă pentru o dată fiind de 600mg. Metabolismul prilocainei diferă semnificativ de metabolismul lidocainei și al mepivacainei. Datorită faptului că este o amină secundară, prilocaina este rapid hidrolizată de amidazele hepatice la orto-toluidină și N-propilalanină. Dioxidul de carbon este un produs major de metabolizare al prilocainei. Din acest motiv, doar o cantitate mică de prilocaină se regăsește nemodificată în urină. O-toluidina induce formarea de methemoglobină, ceea ce scade capacitatea sângelui de a transporta oxigenul și poate duce la apariția cianozei. Methemoglobinemia poate fi rapid corectată prin administrarea rapidă, în 15 minute, de soluție 1% de albastru de metilen în doză de 2mg/kgc.

Articaina clorhidrică, clasificată din punct de vedere chimic în clasa amidelor, are și caracteristici de ester. A fost descoperită de H. Ruschig și G. Ehrhart în 1969 și introdusă în terapie în 1976 în Germania și Elveția, în 1983 în Canada și în 2000 în SUA. Se poate folosi în concentrație de 4% asociată cu epinefrină 1/100.000, situație în care produce anestezie pulpară de 60-75 de minute și anestezie a țesuturilor moi de 180-360 de minute. Dacă se asociază cu epinefrină 1/200.000, produce anestezie pulpară cu durata de 45-60 de minute și anestezia țesuturilor moi cu durata de 120-300 de minute. Doza maximă este de 7 mg/kgc, fără a fi stabilită o doză maximă pentru o dată. Datorită faptului că articaina este singurul anestezic local cu structură amidică ce conține un nucleu tiofen și o grupare de tip ester, metabolizarea ei începe în plasmă sub acțiunea esterazelor plasmatice și continuă la nivel hepatic, similar amidelor. Principalul metabolit este acidul articainic, inactiv farmacologic, care se transformă în glucuronid. Timpul de înjumătățire este de 0,5 ore (27 de minute). Se elimină pe cale urinară, sub formă nemodificată 5-10% și 90 % sub formă de metaboliți. Principalele reacții adverse sunt methemoglobinemia și riscul de parestezii după administrări repetate.

Bupivacaina hidroclorică a fost descoperită de A.F. Ekenstam în 1957 și aprobată de FDA în octombrie 1972. Este foarte asemănătoare structural cu mepivacaina, de care se deosebește printr-o grupare butil în locul unei grupări metil. Are potență de patru ori mai mare decât lidocaina, mepivacaina și prilocaina. Se utilizează în concentrație de 0,5% în asociere cu epinefrină în concentrație de 1/20.000. Produce o anestezie pulpară cu durata de 90-180 de minute și o anestezie a țesuturilor moi de 240-540 de minute. Se metabolizează în cea mai mare parte la nivel hepatic, iar 16% din bupivacaină se elimină pe cale renală, nemodificată. Efectul anestezic se instalează lent (în aproximativ 10 minute). Timpul de înjumătățire este de 2,7 ore. Produce vasodilatație importantă, chiar mai mare decât prilocaina, lidocaina și mepivacaina. FDA recomandă o doză maximă de bupivacaină de 90 mg, pentru o administrare. În Canada, doza este de 2 mg/kgc și de 200 mg pentru o administrare. Este interzisă administrarea preparatului la copiii sub 12 ani.

Scanned with OKEN Scanner

EMLA (*eutectic mixture of local anesthetics*, amestec eutectic de anestezice locale) este un amestec de lidocaină și prilocaină în raport de 1:1, cu o concentrație de 2,5% pentru lidocaină, respectiv 2,5% pentru prilocaină. În comparație cu alte anestezice, EMLA induce anestezie și la nivelul tegumentului intact. Se utilizează în special pentru anestezie în vederea puncțiilor venoase sau a altor proceduri de microchirurgie la nivelul tegumentului sau al mucoaselor. În situația în care se administrează pe tegumentul intact, difuzia anesteziculuí se produce lent și se recomandă începerea manoperelor la o oră după aplicație, efectul anestezic fiind maxim după 2-3 ore de la administrare. Este contraindicată administrarea EMLA pacienților cu methemoglobinemie idiopatică și la pacienții cu alergie la anestezicele de tip amidic. Dacă se aplică local la nivelul mucoasei cavității bucale, se pot practica doar manevre stomatologice simple și nu este suficientă pentru manevre chirurgicale de tip dento-alveolar.

Benzocaina hidroclorică este un ester derivat al procainei, de la nivelul căreia s-a eliminat un radical aminic. Nu este hidrosolubilă, astfel că nu se absoarbe în circulația sistemică în urma aplicării topice. Datorită faptului că prezintă toxicitate sistemică relativ mică, este utilizată pentru anestezia unor suprafețe relativ mari la nivelul cavității bucale. Principala reacție adversă este methemoglobinemia. Se folosesc produse sub formă de aerosoli (concentrație 20%), geluri, soluții uleioase și soluții: 140 mg/ml. Nu se asociază cu sulfamidele, cărora le reduce efectul antibacterian.

Tetracaina clorhidrică este un anestezic local cu structură esterică ce poate fi administrat injectabil și topic. Este foarte solubilă în apă. Aplicată topic, este considerată mai potentă decât cocaina. Este rapid absorbită prin mucoase și se administrează topic sub formă de soluție 4%. Este metabolizată în plasmă de pseudocolinesteraze și la nivel hepatic. Este rar utilizată, deoarece are un potențial toxic sistemic ridicat.

Alegerea unui anestezic local în stomatologie

Datorită numeroaselor combinații de anestezice locale injectabile disponibile, uneori selectarea unui medicament ideal pentru fiecare pacient în parte este dificilă. Mulți stomatologi pur și simplu rezolvă acest lucru utilizând o formulare anestezică locală pentru toate procedurile, indiferent de durata acestora. De exemplu, medicul stomatolog poate alege să utilizeze lidocaină 2% cu epinefrină 1:100.000 pentru proceduri de 5 până la 10 minute, dar și pentru procedurile care implică 90 de minute de tratament. Deși durata anesteziei pulpare realizabilă cu acest medicament în circumstanțe ideale poate permite tratamentul fără durere în ambele cazuri, pacientul care necesită numai 10 minute de anestezie pulpară va rămâne anesteziat inutil pentru încă 3 până la 5 ore (țesuturi moi), în timp ce pacientul care necesită 90 de minute de anestezie pulpară va avea probabil dureri spre sfârșitul procedurii.

O abordare rațională a selecției unui anestezic local adecvat pentru un pacient include luarea în considerare a mai multor factori:

- durata de timp pentru care controlul durerii la nivelul țesutului pulpar și/sau țesutului moale este necesar;
- nevoia de control al durerii post-tratament;

Scanned with OKEN Scanner

- posibilitatea auto-mutilării în perioada postoperatorie;
- necesitatea hemostazei;
- dacă există contraindicații pentru administrarea anesteziculului local selectat.

Tabelul 3.2. listează formule anestezice locale disponibile în prezent, în funcție de durata așteptată a anesteziei pulpare și a anesteziei țesuturilor moi. Din nou, trebuie remarcat faptul că aceste valori sunt aproximări, iar durata reală a anesteziei clinice poate fi oarecum mai lungă sau mai scurtă decât cea indicată.

Un al doilea aspect care trebuie luat în considerare în selectarea unui anestezic local trebuie să fie necesitatea controlului durerii postoperator. Un anestezic local cu efect de lungă durată poate fi administrat atunci când durerea postoperatorie este considerată a fi un factor important în evoluția imediată a pacientului. Anestezicele locale care asigură o durată mai scurtă de anestezie a țesuturilor moi, cum ar fi mepivacaina 3%, pot fi utilizate pentru proceduri netraumatice. Când durerea postoperatorie este considerată probabilă, se recomandă bupivacaina 0,5% (timp de 8 până la 12 ore de anestezie a țesuturilor moi, realizată prin bloc nervos).

Pentru pacienții la care leziunile auto-provocate ale țesuturilor moi reprezintă un risc potențial, ar trebui luat în considerare un anestezic cu efect de scurtă durată. Acești pacienți includ copiii mai mici, pacienții în vârstă (>85 de ani), pacienții cu dizabilități fizice sau mentale care s-ar putea mușca accidental sau intenționat sau care ar putea mesteca țesutul moale încă amorțit al buzelor sau limbii, și persoanele care nu pot rata o masă (de exemplu, cele cu diabet zaharat de tip 1), din cauza anesteziei reziduale a țesuturilor moi. Pentru acești pacienți, este recomandată mepivacainâ 3% în procedurile de scurtă durată; cu toate acestea, în situațiile în care acești pacienți necesită o anestezie pulpară mai profundă și/sau cu durată mai lungă, este necesară utilizarea unui anestezic local care conține un vasoconstrictor.

Introducerea mesilatului de fentolamină (Oraverse) aprobat de FDA în SUA în 2008, care este un agent de inversare a anesteziei locale, a făcut posibilă scurtarea semnificativă a duratei reziduale a anesteziei țesuturilor moi, reducând astfel riscul de producere accidentală auto-provocată a leziunilor de țesuturi moi (de exemplu, mușcătura buzei sau a limbii).

Un al patrulea factor în alegerea unui anestezic local este necesitatea hemostazei în timpul procedurii. Atunci când hemostaza este considerată necesară, sunt recomandate soluțiile anestezice care conțin epinefrină în concentrație de 1:50.000 sau 1:100.000, prin infiltrare locală la locul intervenției dento-alveolare. Formulele de epinefrină mai diluate (de exemplu, 1:200.000, 1:400.000) nu sunt eficiente pentru hemostază; nici levonordefrina nu este eficientă.

Un al cincilea factor în selectarea unui anestezic local implică prezența oricăror contraindicații la utilizarea anesteziculului local selectat.

Contraindicațiile absolute presupun ca medicamentul incriminat să nu fie administrat pacientului în niciun caz. Riscul unei situații care pune viața în pericol ar crește în mod inacceptabil. Cele mai multe contraindicații absolute pentru administrarea anestezicelor locale sunt, de fapt, contraindicații medicale pentru furnizarea de îngrijire dentară electivă (de exemplu, pacientul este prea bolnav pentru a tolera stomatologia – ASA clasa 4). Cu toate acestea, există o contraindicație absolută a administrării anestezicelor locale, și anume alergia adevărată, documentată și reproductibilă. Deși incidența „presupusei" alergii la anestezice locale este înaltă,

Scanned with OKEN Scanner

o alergie adevărată, documentată și reproductibilă este o apariție extrem de rară pentru anestezicele locale amidice.

În cazurile unei contraindicații relative, datorate efectelor sistemice ale anestezicelor locale, este de preferat a se evita administrarea medicamentului în cauză, având în vedere faptul că riscul de apariție a unei reacții adverse este ridicat. Folosirea unui alt medicament care nu este contraindicat este recomandată ca alternativă. Cu toate acestea, dacă nu este disponibilă o alternativă acceptabilă, medicamentul în cauză poate fi utilizat, dar cu atenție, în doza minimă care va oferi un control adecvat al durerii, administrat după ce s-a obținut consimțământul informat al pacientului, cântărind riscurile față de beneficiile asociate cu utilizarea acestui medicament. Un exemplu de contraindicație relativă este prezența pseudocolinesterazei atipice, care scade rata de biotransformare a anestezicelor locale esterice. La acești pacienți, pot fi utilizate amide, fără risc crescut.

Anestezicele locale disponibile pentru un stomatolog ar trebui, prin urmare, să includă medicamente cu durate diferite de acțiune, cum ar fi:

1. anestezic pulpar de scurtă durată (~30 minute);
2. anestezic pulpar de durată intermediară (~60 minute);
3. anestezic pulpar de lungă durată (≥90 minute);
4. anestezic topic pentru pregătirea țesuturilor înainte de injectarea anestezicului local.

Se recomandă existența a cel puțin două categorii de medicamente pentru majoritatea cabinetelor. Amidele sunt preferate esterilor în aproape toate situațiile.

Anestezicele locale sunt cele mai sigure (atunci când sunt utilizate corect) și cele mai eficiente medicamente pentru prevenirea și gestionarea durerii. Majoritatea procedurilor efectuate zilnic de către stomatologi la nivel global nu ar fi posibile sau ar fi extrem de dureroase, fără utilizarea acestor medicamente remarcabile.

Tabelul 3.2. Durata aproximativă a anesteziei pulpare și a țesuturilor moi pentru anestezicele locale disponibile

	Durata (min)	
Formula medicamentoasă	**Pulpar**	**Țesuturi moi**
3% mepivacaină (infiltrație)	5-20	90-120
4% prilocaină (infiltrație)	10-15	60-120
4% prilocaină (bloc nervos)	40-60	120-240
4% articaină+epinefrină 1:200.000	45-60	180-240
2% lidocaină+epinefrină 1:50.000	60	180-300
2% lidocaină+epinefrină1:100.000	60	180-300
2% mepivacaină+levonordefrin1:20.000	60	180-300
2% mepivacaină+epinefrină1:100.000	60	180-300
4% articaină+epinefrină1:100.000	60-75	180-300
4% prilocaină+epinefrină1:200.000	60-90	180-480
0,5% bupivacaină+epinefrină 1:200.000	>90	240-720

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Sedativele, hipnoticele și anxioliticele

Dr. Oana Andreia Coman

Substanțele din această clasă produc o deprimare nespecifică, dependentă de doză, a sistemului nervos central (SNC). La doze mici, ele au în general un efect sedativ, liniștitor, calmant, cu scăderea activității psihomotorii. Tot la doze mici, unele medicamente din această clasă au efect anxiolitic, de reducere a anxietății. La doze mai mari, anumite substanțe au acțiune hipnotică, de favorizare a instalării și de prelungire a duratei somnului fiziologic. La doze foarte mari, unele medicamente din această clasă (barbituricele administrate pe cale intravenoasă) pot da somn anestezic sau narcotic, fiind utilizate ca anestezice generale. La doze toxice, pot produce moarte prin deprimarea marcată a centrilor bulbari respiratori și cardiaci.

Efectul anxiolitic și/sau sedativ le face utile în combaterea multor manifestări anxioase din diferite nevroze sau din afecțiuni în care componenta psihosomatică este importantă în declanșarea și întreținerea bolii (ex. ulcerul gastroduodenal, crizele anginoase, hipertensiunea arterială, psoriazisul etc.). Tulburările anxioase includ variate manifestări de anxietate, acută sau cronică, precum și fobii. Medicamentele anxiolitice care vor fi analizate în cele ce urmează sunt indicate în principal pentru tratarea anxietății secundare de obicei unor condiții declanșatoare. Aceste medicamente sunt utile în chirurgie, pre- și postoperator, înaintea manevrelor stomatologice, pentru a reduce starea de tensiune și anxietate și, eventual, pentru a relaxa musculatura striată contractată ca urmare a unor stări de tensiune psihică. Anxioliticele pot avea și efect sedativ, care poate fi util în anumite circumstanțe, ca cele menționate anterior, sau de nedorit, prin deprimarea performanțelor psihomotorii și favorizarea instalării somnului. De asemenea, unele anxiolitice au efect anticonvulsivant, fiind utile în profilaxia și tratamentul stărilor convulsive (a se vedea 3.5. „Anticonvulsivantele") sau pot relaxa musculatura striată spastică.

Efectul hipnotic ajută în tratarea diferitelor tipuri de insomnie, alături de alte metode terapeutice sau igieno-dietetice care să se adreseze afecțiunilor medicale sau psihiatrice asociate, ce pot cauza deficiențe ale somnului. În funcție de tipul de insomnie, se pot folosi substanțe cu durată scurtă sau medie de acțiune (2-6 ore), utile la persoanele care adorm greu, sau substanțe cu durată mai lungă de acțiune (8 ore sau mai mult), utile celor care au deficit de menținere a somnului. Efectele hipnoticelor asupra perioadelor și tiparului fiziologic ale somnului depind de substanță și de doză. În general, majoritatea hipnoticelor scad latența de instalare a somnului (perioada de adormire), cresc durata somnului cu unde lente (perioada 2) și scad, în măsură mai mare sau mai mică, durata somnului cu unde rapide (REM). Alternanța fiziologică a perioadelor de somn este foarte importantă pentru menținerea și refacerea funcțiilor corticale, iar modificarea modelului electrofiziologic al somnului prin hipnotice, în special datorat celor cu durată lungă de acțiune, poate avea consecințe neplăcute asupra activității diurne a individului. În plus, oprirea bruscă a administrării hipnoticelor ce scad durata somnului REM poate induce un rebound, cu creșterea excesivă a duratei acestei perioade a somnului și efecte nedorite (anxietate, iritabilitate, somn agitat, cu coșmaruri).

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea cronică, pe perioade de peste două săptămâni, a sedativelor și hipnoticelor poate conduce la fenomene de *toleranță*, cu necesitatea creșterii dozelor pentru a obține efectul dorit. De asemenea, poate apărea o *dependență* asemănătoare celei produse de alcool, care se manifestă prin apariția *sindromului de abstinență* la întreruperea bruscă a administrării medicamentului. Acest sindrom este de intensitate și durată mai mare după oprirea substanțelor care au o durată de acțiune mai scurtă, deoarece nivelul lor plasmatic scade rapid. Apar simptome opuse celor produse de medicamente, cu stări de anxietate, agitație, tremor, convulsii și insomnie. Pentru evitarea apariției sindromului de abstinență, întreruperea unui tratament prelungit cu sedative-hipnotice se face treptat, cu reducerea progresivă a dozajului.

Printre **reacțiile adverse** cele mai neplăcute ale substanțelor sedative și hipnotice se află deprimarea performanțelor psihomotorii, starea de somnolență, amețeala și oboseala diurnă, care sunt mai accentuate pentru medicamentele cu durată lungă de acțiune. Uneori, pot apărea reacții paradoxale, caracterizate prin stări de excitație, euforie, iritabilitate și confuzie, care sunt mai frecvente la vârstnici, persoane debilitate sau la tineri. Aceste efecte de tip dezinhibitor sunt similare cu cele observate după consumul de alcool etilic. Asocierea sedativelor, hipnoticelor și anxioliticelor cu alte deprimante ale SNC (neuroleptice, opioide) sau cu băuturile alcoolice este contraindicată datorită fenomenelor de potențare a efectelor deprimante nervos centrale și, în special, asupra centrilor respiratori bulbari.

Grupe chimice de sedative, hipnotice și anxiolitice

Benzodiazepinele (BZD) sunt cele mai utilizate substanțe din această categorie, indicația lor ca sedative-hipnotice sau anxiolitice variind în funcție de produs. În structura de bază, este inclus nucleul benzodiazepinic cu doi atomi de azot în pozițiile 1 și 4. Prezența diferiților substituenți în pozițiile 1, 3 și 7 a generat producerea a peste o sută de molecule, dintre care peste 30 sunt comercializate, în prezent, în lume.

Barbituricele au fost primele sedative-hipnotice folosite, dar în prezent utilizarea lor s-a restrâns semnificativ din cauza multiplelor reacții adverse și apariției altor substanțe cu acțiuni asemănătoare, dar efecte nedorite mult mai mici. Structura de bază o constituie acidul barbituric din care, prin substituții la C5, C2 sau N-ul nucleului de bază, s-au sintetizat mai multe grupe de substanțe. Într-una dintre grupe, prezența unui radical fenil la C5 conferă substanțelor proprietăți anticonvulsivante. În altă grupă, prezența unui atom de sulf la C2 (tiobarbiturice) sau a unui radical metil la N3 (metil-barbiturice), crește liposolubilitatea și scurtează durata acțiunii moleculei respective, fiind derivați utilizați ca anestezice generale intravenoase (a se vedea 3.1. „Anestezicele generale").

Clasa sedativ-hipnoticelor cu structură chimică diferită de a benzodiazepinelor, dar cu proprietăți farmacologice asemănătoare, cuprinde substanțe ca **zolpidem, zopiclonă, eszopiclonă, zaleplon.**

Agoniștii receptorilor pentru melatonină, cum ar fi **ramelteon**, sunt cele mai noi molecule intrate în uz în terapia insomniei.

Buspirona este un anxiolitic cu latență mare de instalare a efectului, cu structură și mecanism de acțiune diferite de cele ale substanțelor sedativ-hipnotice convenționale.

Scanned with OKEN Scanner

Alcoolul etilic sau **etanolul** posedă efecte sedativ-hipnotice, dar nu este utilizat terapeutic.

Cloralhidratul are acțiune hipnotică și anticonvulsivantă, dar din cauza multiplelor reacții adverse și a unui indice terapeutic mic, este actualmente rar folosit.

Alte clase de medicamente care prezintă în plus și efecte sedative sunt antipsihoticele, unele antidepresive și unele antihistaminice, în special cele de primă generație (hidroxizina, prometazina, clorfeniramina etc.).

Mecanism de acțiune

Benzodiazepinele, ca și barbituricele, zolpidemul, zopiclona și zaleplonul, se fixează pe componentele moleculare ale receptorului $GABA_A$ de la nivelul membranelor neuronale din SNC. Acest receptor, care funcționează ca un canal ionic pentru clor, este activat de acidul gama-amino-butiric (GABA), care este un neurotransmițător inhibitor. Când receptorul GABA este activat, are loc un influx de ioni de clor, cu hiperpolarizare membranară și inhibiție neuronală. BZD, barbituricele și celelalte hipnotice menționate anterior facilitează acțiunea inhibitorie a GABA pe receptorii $GABA_A$ având ca rezultat diferite efecte deprimante nervos centrale (sedative, hipnotice, anxiolitice, anticonvulsivante, miorelaxante, amnezice sau chiar narcotice, pentru unele substanțe). Totuși, există diferențe în ceea ce privește acționarea receptorilor $GABA_A$ de către diferite clase de sedativ-hipnotice.

BZD acționează pe situsuri receptoare specifice de tip BZ_1 și BZ_2, care sunt situate pe receptorul $GABA_A$. Legarea BZD crește frecvența de descărcare a canalelor de clor ca răspuns la acțiunea GABA-ergică. Heterogenitatea subunităților receptoare α, β și γ poate oferi o explicație pentru diferite efecte farmacologice ale BZD (sedativ, anxiolitic, hipnotic, anticonvulsivant, miorelaxant, amnezic, ataxic).

Barbituricele se leagă tot de multiple izoforme ale receptorilor $GABA_A$, dar pe situsuri diferite de cele ale BZD. Rezultatul acțiunii lor este stimularea legării GABA și creșterea duratei de deschidere a canalelor de clor sub acțiunea GABA. În final, apare tot o inhibiție a transmisiei neuronale, ca în cazul BZD. Barbituricele au o acțiune mai puțin selectivă decât a BZD, deoarece ele deprimă și acțiunea acidului glutamic, care este un neurotransmițător de tip excitator. Au în plus și efecte membranare nonsinaptice. Această multitudine de situsuri de acțiune ale barbituricelor stă la originea abilității lor de a induce anestezie generală (tiobarbituricele și compușii N-metilați) și de a avea efecte deprimante nervos centrale mai intense în comparație cu BZD și cu noile hipnotice.

Hipnoticele de generație mai recentă (zolpidem, zopiclonă, zaleplon) se leagă mai selectiv pe izoformele receptorului $GABA_A$ ce conțin subunități α_1.

Benzodiazepinele

Absorbția intestinală a BZD după administrare orală este bună, dar viteza ei depinde de gradul de liposolubilitate a moleculei. Diazepamul, medazepamul și triazolamul se absorb rapid, dar fiind liposolubile se acumulează în țesutul adipos, având un $T_{1/2}$ mai lung (1-4 zile pentru diazepam). În schimb, lorazepamul, oxazepamul și temazepamul se absorb mai lent, deci efectul lor se instalează mai târziu. BZD se metabolizează hepatic în mod diferit, după două modele de transformare.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea (diazepam, flurazepam, medazepam, clorazepat) suferă inițial un proces de oxidare microzomială, cu formare de metaboliți activi care au în general timpi de înjumătățire lungi, care prelungesc efectul moleculei de origine. Acumularea acestor metaboliți, prin administare repetată, stă la originea efectelor deprimante reziduale ale BZD respective. În plus, procesul de oxidare microzomială, care presupune hidroxilări, dezalchilări etc., este dependent de funcția hepatică, fiind mai lent la cei cu afecțiuni hepatice, la alcoolici, vârstnici și copii prematuri. De aceea, BZD care suferă astfel de procese metabolizante sunt contraindicate la aceste categorii de pacienți, existând risc de toxicitate prin acumulare. A doua etapă a proceselor de metabolizare o constituie glucuronoconjugarea, cu formarea de compuși inactivi. Sunt unele BZD, cum ar fi oxazepam sau lorazepam, care nu sunt transformate hepatic în metaboliți activi, fiind direct conjugate și excretate renal. Ele sunt de preferat la pacienții vârstnici sau cu diverse hepatopatii.

Midazolamul, care este utilizat frecvent pe cale intravenoasă pentru inducerea anesteziei generale sau în diverse manevre endoscopice, medicale sau stomatologice, în scop deprimant nervos central și hipnotic, are un efect foarte rapid, o metabolizare hepatică rapidă, o rată de eliminare renală mare, fapt ce îi conferă o durată scurtă de acțiune.

BZD, datorită complexității acțiunii lor, sunt **indicate** într-o serie de afecțiuni însoțite de anxietate. Aceste stări sunt foarte variate și includ anxietatea situațională, secundară unor stimuli declanșatori (operații, proceduri stomatologice, probleme familiale sau sociale stresante), precum și anxietatea excesivă sau irațională, cum ar fi tulburările anxioase generalizate, sindroamele de panică, agorafobia etc. BZD sunt, de asemenea, indicate pentru acțiunea lor sedativă în afecțiuni medicale cu manifestări psihosomatice sau psihovegetative (HTA, tulburări de ritm cardiac, crize de astm bronșic, boala ulceroasă etc.). Unele BZD sunt indicate ca anticonvulsivante (a se vedea 3.5. „Anticonvulsivantele") sau ca o componentă a anesteziei generale echilibrate (a se vedea 3.1. „Anestezicele generale"). De asemenea, pot fi utile ca miorelaxante în diferite afecțiuni neuromusculare de tip spastic, precum și în controlul episoadelor de *delirium tremens* apărut prin oprirea bruscă a administrării etanolului la alcoolicii cronici.

Efectele adverse ale utilizării cronice ale BZD sunt, în general, comune cu cele ale altor deprimante nervos central și constau în sedare, chiar somnolență, deprimare și incoordonare psihomotorie, dizartrie, confuzie, apatie, slăbiciune musculară și amețeală. La bătrâni sau la persoanele debilitate, pot apărea **reacții paradoxale**, cu fenomene de tip excitator și chiar stări confuzionale. BZD pot determina modificări ale tiparului normal al somnului și, uneori, sedare diurnă, mai ales pentru cele cu durată lungă de acțiune.

După utilizare îndelungată, poate apărea **toleranță** caracterizată prin reducerea efectului unui medicament după administrare prelungită. Este necesară creșterea dozajului pentru a obține efectul dorit. Toleranța este comună și chiar încrucișată între diferite clase de sedativ-hipnotice, precum și cu etanolul.

Dependența fizică este un alt fenomen advers ce caracterizează utilizarea îndelungată a BZD, ca și a celorlalte sedativ-hipnotice, precum și a alcoolului etilic, cu necesitatea administrării substanței active pentru a preveni apariția

Scanned with OKEN Scanner

sindromului de abstinență. Acesta se caracterizează prin anxietate, insomnie, excitabilitate nervos centrală și chiar convulsii. Severitatea sindromului de abstinență depinde de $T_{1/2}$ al medicamentului. În cazul celor cu $T_{1/2}$ lung și eliminare lentă din organism, apare un sindrom de abstinență mai blând în comparație cu cele cu $T_{1/2}$ scurt care se elimină rapid și al căror nivel plasmatic scade rapid.

BZD, deși au un indice terapeutic mare, pot afecta toxic centrul respirator bulbar, determinând în doze mari sau la persoane sensibile (bătrâni, nou-născuți) deprimare respiratorie. În aceste cazuri, se administrează **flumazenil**, care este un antagonist competitiv al receptorilor BZD.

BZD nu se asociază cu alte deprimante ale SNC și nici cu etanolul, această ultimă asociere fiind o cauză importantă de toxicitate.

Nitrazepamul, **flurazepamul**, **flunitrazepamul** și **triazolamul** sunt utilizate în special ca **hipnotice**, deoarece au efect rapid, durată medie de acțiune (6-8 ore) și determină un somn asemănător celui fiziologic.

Diazepamul, **oxazepamul**, **medazepamul**, **lorazepamul**, **alprazolamul** și **clordiazepoxidul** sunt utilizate în special ca **anxiolitice**.

Diazepamul, **clonazepamul**, **midazolamul** și **lorazepamul** sunt utilizate și ca **anticonvulsivante**.

Diazepamul are efecte **miorelaxante centrale**, fiind utilizat în tetanos și pentru ameliorarea spasticității asociate afecțiunilor cerebrale.

Diazepamul și **midazolamul** sunt **adjuvante în anestezia generală echilibrată**.

Alprazolamul, dar și alte BZD, sunt utile și în tratamentul **depresiei**, reactive sau nevrotice, ale cărei componente principale sunt reprezentate de anxietate și insomnie.

Barbituricele

Barbituricele, care sunt în general disponibile sub formă de săruri de sodiu, sunt aproape complet absorbite la nivel gastrointestinal după administrare orală. Unul dintre cei mai importanți factori care determină distribuția lor spre creier este liposolubilitatea. Din această cauză, tiobarbituricele (tiopental) și barbituricele N-metilate (hexobarbital), care sunt foarte liposolubile, pătrund rapid în SNC, inducând rapid deprimare marcată nervos centrală. De aceea, sunt utilizate ca anestezice generale intravenoase. Fenobarbitalul, mai puțin liposolubil, se absoarbe mai puțin după administrare orală și se distribuie mai lent la creier, inducând un efect deprimant central mai lent și mai puțin intens. Epurarea barbituricelor este lentă, prin metabolizare hepatică și eliminare renală în formă nemodificată în proporție de 25-50%. Epurarea renală crește prin alcalinizarea urinii, modalitate terapeutică în intoxicația acută cu barbiturice.

Utilizarea îndelungată a barbituricelor, în special a celor cu timp de înjumătățire lung, cum ar fi **fenobarbitalul**, determină creșterea activității enzimelor microzomiale hepatice, fenomen numit **inducție enzimatică**. Rezultatul va fi creșterea vitezei de metabolizare hepatică a medicamentelor administrate concomitent, precum și a barbituricului însuși (fenomen de autoinducție enzimatică), cu scăderea nivelurilor plasmatice și, astfel, a eficacității. În plus, fenobarbitalul crește

Scanned with OKEN Scanner

metabolizarea sărurilor biliare prin creșterea acțiunii glucuroniltransferazei hepatice și a cantității de proteină Y (care intervin în conjugarea și transportul bilirubinei) și are și o acțiune coleretică. De aceea, fenobarbitalul este indicat în tratamentul icterelor prin hiperbilirubină neconjugată și pentru profilaxia icterului neonatal.

Indicațiile barbituricelor sunt multiple și depind de durata lor de acțiune, precum și de doza utilizată din același produs.

Fenobarbitalul, care are efect lent (după o oră) și $T_{1/2}$ lung (durată de acțiune de peste 8 ore) este mai rar folosit ca hipnotic, din cauza riscului de sedare reziduală diurnă. În doze mici (15-30 mg de 2-3 ori pe zi) este util ca sedativ, iar în doze medii (60-80 mg de 2-3 ori pe zi), pe cale orală, ca anticonvulsivant în tratamentul cronic al epilepsiei sau pe cale injectabilă (i.m. sau i.v. – nu pentru preparatul românesc) în stările convulsive acute (a se vedea 3.5. „Anticonvulsivantele").

Amobarbitalul, **pentobarbitalul**, **ciclobarbitalul** și **secobarbitalul** au efect care se instalează relativ rapid, în 15-30 de minute, și care are o durată medie sau scurtă (3-8 ore). Se utilizează în special ca hipnotice, în insomniile prin deficit de adormire, sau ca sedative diurne, în doze mai mici ca cele hipnotice.

Totuși, utilizarea barbituricelor ca hipnotice este foarte restrânsă în prezent, ele fiind înlocuite de BZD și de alte hipnotice, cu altă structură. Aceasta se datorează multiplelor **reacții adverse** ale barbituricelor, atât în utilizare acută, cât și cronică.

Barbituricele produc somnolență diurnă, cu diminuarea performanțelor psihomotorii și chiar stări confuzionale. Tratamentul prelungit poate deregla modelul fiziologic de somn, iar la oprirea tratamentului poate apărea un rebound al somnului cu unde rapide (REM), cu prezența unui somn agitat, cu coșmaruri și chiar insomnie. În utilizare prelungită, apare dependență fizică și psihică cu sindrom de abstinență la oprirea administrării, mai serios pentru produșii cu durată scurtă de acțiune. După două săptămâni de tratament, se instalează toleranța atât prin mecanism farmacocinetic (fenomen de autoinducție enzimatică), cât și farmacodinamic (desensibilizarea receptorilor), cu scăderea efectului hipnotic. Toleranța este încrucișată pentru barbiturice, alcool și alte deprimante ale SNC (BZD, neuroleptice etc.). Intoxicația acută este gravă prin apariția comei, cu deprimarea respirației și a circulației. Principala măsură terapeutică constă în susținerea respirației, a circulației și a funcției renale, alcalinizarea urinii, precum și în diureza osmotică (cu manitol), pentru favorizarea eliminării barbituricului.

Barbituricele sunt contraindicate în caz de insuficiență hepatică sau renală avansată, la persoane alergice și la pacienți cu porfirie hepatică. Ele stimulează sinteza porfirinelor prin creșterea activității sintetazei acidului gama-aminolevulinic, cu precipitarea apariției unei crize acute de porfirie. De asemenea, barbituricele nu se administrează femeilor gravide sau care alăptează, deoarece traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern.

Alte hipnotice

În această grupă, sunt cuprinse o serie de substanțe cu structură chimică diferită de cea a BZD sau barbituricelor, dar cu proprietăți hipnotice similare.

Scanned with OKEN Scanner

Zopiclona și **eszopiclona** (enantiomerul S al zopiclonei) se absorb rapid după administrare orală și au $T_{1/2}$ de 6 ore. Au efect hipnotic, fiind utile pentru inducerea și menținerea somnului. În plus, au efect sedativ, anxiolitic, miorelaxant și anticonvulsivant. **Eszopiclona** produce xerostomie și alterarea gustului.

Zolpidemul și **zaleplonul** sunt hipnotice utile pentru inducerea și menținerea somnului. Induc un somn asemănător cu cel fiziologic, fiind bine tolerate. Au $T_{1/2}$ relativ scurți (2,5 ore pentru zolpidem și 1 oră pentru zaleplon). Se metabolizează hepatic în metaboliți inactivi. Zolpidemul se poate utiliza ca hipnotic la femeile gravide (este în categoria B), în timp ce zopiclona , eszopiclona și zaleplonul nu sunt indicate (sunt în categoria C).

Zolpidemul și **zaleplonul** sunt indicate pentru ***sedarea orală în stomatologie***, având acțiuni similare cu ale triazolamului, ca sedative în chirurgia orală.

Ramelteonul este un agonist al receptorilor pentru **melatonină** (MT1 și MT2), fiind utilizat ca hipnotic în insomnie, în tulburări de somn asociate depresiilor, în sindromul de abstinență apărut după tratamentul pe termen lung cu BZD, în sedarea preoperatorie și ca anxiolitic.

Cloralhidratul, unul dintre cele mai vechi sedative-hipnotice non-barbiturice, are acțiune hipnotică rapidă (în 20-30 minute), de durată medie (aprox. 6 ore) și are avantajul că induce un somn apropiat de cel fiziologic. În plus, are și efect anticonvulsivant. Se metabolizează la nivel hepatic în tricloretanol, care este responsabil de efectele pe SNC. În prezent, este rar utilizat datorită multiplelor sale reacții adverse. Având un indice terapeutic mic, dozele se calculează pe greutate corporală, mai ales când se utilizează în pediatrie. Datorită disponibilității sale sub forma unei soluții orale, în ***stomatologie*** se mai utilizează pentru sedarea copiilor necooperanți, în vederea efectuării diferitelor procedee imagistice sau intervenționale. Este toxic cardiac, hepatic și renal și produce rapid toleranță.

Alte sedative

Antihistaminicele de primă generație – **hidroxizina, prometazina, difenhidramina, clorfeniramina**, au efect de blocare a receptorilor H_1 histaminergici, fiind utilizate în principal ca antialergice. Sedarea dată de aceste medicamente este un efect secundar care le poate indica singure sau în asociație cu alte deprimante ale SNC pentru a reduce dozajul acestora din urmă. Aceste antihistaminice au în plus efecte antiemetice, fiind utile în răul de mișcare, și sunt și anxiolitice. Au dezavantajul că produc reacții adverse de tip anticolinergic (amețeli, uscăciunea gurii etc.).

Sedarea orală în stomatologie

În stomatologie, anxioliticele din clasa BZD sunt utilizate pentru reducerea anxietății pre- și intraoperator la adulți cu diferite nevroze, fobii sau la copii necooperanți. Anxioliticele intravenoase, cum ar fi **midazolamul** sau **diazepamul**, sunt utilizate ca adjuvante în anestezia locală. Au avantajul că induc amnezie anterogradă și pacientul nu-și mai poate aminti procedurile operatorii. În plus, reduc reflexul de vomă la manevrele efectuate la nivelul cavității bucale și sunt

Scanned with OKEN Scanner

medicația majoră pentru tratarea convulsiilor apărute în caz de supradozare a anestezicelor locale. **Midazolamul** (0,5-1 mg/kgc) este preferat în administrare orală sau intranazală la copii, având un efect rapid și de scurtă durată.

Alte anxiolitice orale utile sunt **oxazepamul** (10-15 mg), **diazepamul** (10-15 mg) și **temazepamul** (15 mg), cu o durată de acțiune cuprinsă între 2 și 3 ore, precum și **lorazepamul** (0,5-1 mg) și **alprazolamul** (0,25-0,5 mg), ultimile două fiind preferate pentru proceduri dentare care durează peste 3 ore. **Triazolamul** pe cale orală sau sublinguală, în doze de 0,125-0,25 mg, este eficient și sigur ca sedativ și anxiolitic, cu 30-45 de minute preoperator.

Zolpidemul (10 mg) și **zaleplonul** au efecte anxiolitice și sedative similare triazolamului, având un efect rapid, în 20 minute, cu durată de acțiune scurtă, de sub 2 ore, fapt important în chirurgia ambulatorie.

Cloralhidratul poate fi folosit sub formă de sirop (500 mg/5ml) în doze de 40-50 mg/kgc la copii, pentru o sedare moderată. Are dezavantajul că este prost tolerat, fiind iritant pentru mucoase și putând produce aritmii cardiace.

Dintre antihistaminice, se folosesc pentru sedare orală, atât la adulți, cât și la copii, **prometazina** și **hidroxizina**.

Altă indicație a sedativ-hipnoticelor este inducerea somnului în seara premergătoare intervenției. În acest scop, se pot utiliza zolpidemul și zaleplonul, precum și unele BZD hipnotice (nitrazepam etc).

Utilizarea barbituricelor ca sedative, chiar deprimante ale SNC, intraoperator, trebuie să țină cont de faptul că ele nu au efect analgezic și, uneori, pot determina chiar o excerbare a reactivității la stimuli dureroși.

În ceea ce privește riscul utilizării sedativelor și anxioliticelor intraoperator, trebuie ținut cont de efectul lor deprimant postoperator. În acest sens, pacientul trebuie să fie însoțit, nu are voie să conducă mașina și nici să consume băuturi alcoolice pe tot restul zilei.

Trebuie acordată o atenție specială la bătrâni. Se începe cu o doză inițială de o jumătate din doza adultului, deoarece aceștia au o sensibilitate mai mare la acțiunea deprimantă respiratorie a BZD și barbituricelor.

În stomatologie, datorită utilizării medicației sedative-hipnotice și anxiolitice pe termen scurt, nu există riscul apariției dependenței, toleranței, tulburărilor de somn sau inducției enzimatice hepatice, reacții nedorite ce apar după tratamente de mai multe săptămâni.

În concluzie, în stomatologie este necesară o sedare minimală sau moderată, ceea ce crește complianța la tratament și scade riscul de reacții adverse. Totuși, este greu de individualizat dozajul și de prezis gradul de sedare din cauza reactivității individuale. O categorie aparte de pacienți o constituie cei anxioși, dependenți de alcool, opioide sau alte deprimante ale SNC (barbiturice, BZD, neuroleptice etc.). La acești pacienți, este uneori necesară creșterea dozajului sedativelor și anxioliticelor datorită preexistenței unui grad de toleranță.

Scanned with OKEN Scanner

3.4. Stimulantele psihomotorii

Dr. Mihnea Costescu

Aceste substanțe tind să stimuleze întreaga activitate a sistemului nervos central, efectul lor fiind complex prin includerea unor acțiuni asemănătoare stării de trezire, cu diminuarea senzației de oboseală și îmbunătățirea performanțelor motorii. Atenția este modificată de utilizarea acestor substanțe, în sensul perceperii cu mai mare acuratețe a informațiilor, dar și prin creșterea vitezei de prelucrare a acestora. Activitatea psihomotorie rămâne coordonată, chiar și la doze mari din aceste substanțe.

Efectele acestor substanțe sunt consecința excitării scoarței cerebrale direct sau prin intermediul sistemului reticulat activator ascendent, însă fără îmbunătățirea metabolismului neuronal, ceea ce duce la o acumulare de cataboliți. Acești cataboliți vor determina caracterul nociv al substanțelor psihomotorii.

Principalele grupe de substanțe psihomotorii sunt derivații xantinici și amfetaminele.

Derivații xantinici sunt reprezentați de **cafeină, teofilină** și **teobromină.** Aceștia se găsesc, în principal, în plante precum: *Coffea Arabica* (cafea), *Thea sinensis* (ceai) și *Theobroma cacao* (cacao).

Cafeina sau **cofeina** (1-3-7 trimetilxantina) se găsește, în principal, în boabele de cafea și în frunzele de ceai alături de diverse proteine și aminoacizi (printre care acidul glutamic). Cafeina este un stimulant psihomotor de intensitate moderată, la care se adaugă diferite efecte stimulante miocardice, bronhodilatatoare și diuretice, cu o durată de acțiune de aproximativ 8 ore. Doze de aproximativ 200 mg cresc capacitatea de efort intelectual și fizic, diminuează oboseala și provoacă senzație de vioiciune. Stimulează performanțele psihomotorii dacă acestea nu necesită activitate motorie de mare finețe. Alte efecte ale cafeinei constau în stimularea contracției cardiace, stimulare însoțită de creșterea consumului de oxigen la nivel miocardic, vasodilatație arteriolară, uneori vasodilatație coronariană. Cafeina produce, de asemenea, vasoconstricție în teritoriul carotidian, stimulează secreția gastrică clorhidropeptică și are un ușor efect diuretic prin creșterea fluxului sangvin renal și inhibă reabsorbția tubulară a ionilor de sodiu.

Efectele cafeinei sunt rezultatul creșterii cantității de AMPc din celule prin inhibarea fosfodiesterazei (enzima responsabilă de metabolizarea adenilatului ciclic). Multe dintre efectele cafeinei sunt rezultatul antagonizării competitive a receptorilor pentru adenozină. Stimularea contracției musculaturii striate este produsă de eliberarea de ioni de calciu din citoplasma reticulului sarcoplasmic.

Cafeina administrată oral este rapid și complet absorbită, iar prezența alimentelor sau a alcoolului etilic în stomac nu inhibă semnificativ absorbția la acest nivel. Străbate cu mare ușurință membranele biologice, inclusiv bariera hematoencefalică și placenta. Se elimină în cea mai mare parte prin metabolizare hepatică.

Se utilizează în tratamentul intoxicației acute cu băuturi alcoolice (100-500 mg injectate subcutanat) și poate fi utilă în tratamentul migrenei și altor tipuri de cefalee vasculară, unde beneficiul se datorează vasoconstricției în teritoriul carotidian.

Abuzul de cafea provoacă un grad ridicat de toleranță cu fenomene de ușoară dependență; cantitățile mari pot produce nervozitate, tremurături ale extremităților,

Scanned with OKEN Scanner

tahicardie, extrasistole, fenomene de iritație gastrică și fasciculații musculare prin mobilizarea de calciu din reticulul endoplasmatic.

Cocaina este un alcaloid cu structură esterică, se găsește în *Erythroxylon coca* și, la doze mici, are efecte stimulante psihomotorii, cu euforie și diminuarea senzației de oboseală. Efectele sunt consecința împiedicării recaptării mediatorilor adrenergici, ceea ce crește disponibilul de catecolamine la nivelul sinapselor adrenergice din sistemul nervos central. Nu se utilizează sistemic, din cauza riscului mare de reacții adverse.

Amfetaminele sunt medicamente de sinteză asemănătoare chimic efedrinei, cu acțiune stimulantă psihomotorie și efecte anorexigene și simpatomimetice.

Amfetamina (amestec racemic de β fenilizopropilamină) produce stimularea scoarței cerebrale, cel mai probabil prin stimularea sistemului reticulat activator ascendent, cu apariția unor fenomene de excitație psihică, senzație de bună dispoziție, capacitate de concentrare ridicată, activitate motorie sporită, scăderea nevoii de somn și a duratei acestuia, precum și micșorarea apetitului. Stimulează centrul respirator bulbar, provoacă reacție de trezire, iar efectul substanțelor medicamentoase care produc deprimarea substanței reticulate (barbiturice) este antagonizat.

La nivelul aparatului cardiovascular, amfetamina crește presiunea arterială sistolică și diastolică și poate provoca tahiaritmii. Utilizarea clinică pentru a stimula activitatea psihomotorie, a îndepărta senzația de oboseală și a diminua perioadele de somn la militari și sportivi a dus la creșterea capacității de efort și la diminuarea perioadelor de somn. Îndepărtarea oboselii prezintă riscuri ce depășesc beneficiul. Aceasta favorizează prelungirea excesivă a efortului, iar stimularea simpatică crește riscul de hipertermie. Curele prelungite cu doze mari de amfetamină duc la scăderea performanțelor prin acumularea fenomenului de oboseală.

Se poate utiliza în sindromul hiperkinetic la copii, ca medicație adjuvantă în parkinsonism (persoanele ce nu tolerează levodopa) și în enurezisul nocturn pentru că stimulează tonusul sfincterului vezicii urinare.

Deși nu are proprietăți analgezice eficiente, potențează efectul analgezic al opioidelor.

Utilizarea în doze mari și pentru perioade lungi de timp produce efecte nedorite, cum sunt: agitație, tremurături ale extremităților, amplificarea reflexelor, logoree, anxietate, insomnie, febră și, uneori, euforie. În anumite cazuri, poate produce fenomene psihotice – confuzie, agresivitate, delir și halucinații. La nivel cardiovascular, cauzează cefalee, paloare sau hiperemie, palpitații, dureri anginoase, tulburări de ritm și colaps circulator. Efectele adverse gastrointestinale sunt reprezentate de uscăciunea gurii, gust metalic, anorexie, greață, vomă, crampe abdominale, diaree.

Metilfenidatul (ritalin) este un derivat de piperidină cu efect stimulant psihomotor și ușor simpatomimetic, care acționează mai selectiv asupra sistemului nervos central și mai puțin asupra musculaturii netede. Se utilizează în primul rând în tratamentul narcolepsiei, precum și al deficitului de atenție. Se absoarbe după administrare orală, realizând un vârf de concentrație plasmatică după aproximativ două ore. Timpul de înjumătățire este cuprins între 2 și 6 ore. Concentrația la nivelul lichidului cefalorahidian este mai mare decât în plasmă. Este contraindicată folosirea sa la pacienții cu glaucom.

Scanned with OKEN Scanner

3.5. Anticonvulsivantele

Dr. Oana Andreia Coman

Convulsiile sunt determinate de descărcări sincrone, paroxistice, ale neuronilor cerebrali, care pot fi focalizate (parțiale) sau generalizate, caz în care se însoțesc de pierderea cunoștinței. Manifestările pot fi motorii (convulsii tonice, clonice sau tonico-clonice), senzoriale sau de altă natură.

Există crize majore (marele rău epileptic sau *grand mal*) manifestate prin contracții generalizate, cu pierderea cunoștinței și căderea bolnavului, și crize minore sau absențe (micul rău epileptic sau *petit mal*), care nu sunt însoțite de convulsii, ci se manifestă prin întreruperea bruscă a activității obișnuite, cu pierderea contactului cu mediul exterior.

La baza apariției unei convulsii este un focar cerebral numit focar epileptogen, care descarcă impulsuri sincron si cu o frecvență mare, putând cuprinde zone cerebrale mai mult sau mai puțin extinse.

În majoritatea cazurilor, crizele convulsive apar în cadrul epilepsiei. Există și alte situații în care pot apărea crize convulsive, cum ar fi convulsiile febrile ale copiilor mici, convulsiile din meningite, encefalite, tumori cerebrale, tulburări metabolice grave sau convulsii toxice, produse de diverse substanțe chimice.

Medicamentele anticonvulsivante sau **antiepileptice** au rolul de a preveni apariția sau de a opri crizele convulsivante din epilepsie și din alte afecțiuni. Ele controlează, dar nu vindecă epilepsia. Au totuși un rol neuroprotector prin limitarea patologiei cumulative datorate convulsiilor. **Mecanismul lor de acțiune** este complex și constă în oprirea apariției focarului epileptogen, cu împiedicarea extinderii excitației de la acest nivel către restul creierului. Acțiunea lor moleculară este complexă, diferitele medicamente acționând prin unul sau mai multe dintre următoarele mecanisme:

1. modificarea conductanței ionice la nivelul canalelor de sodiu, calciu sau potasiu;
2. favorizarea transmisiei GABA-ergice de tip inhibitor;
3. reducerea transmisiei glutamat-ergice de tip excitator.

1. Medicamentele care acționează asupra **canalelor ionice** sunt reprezentate de **fenitoină**, care blochează în special canalele de sodiu, dar acționează și pe cele de potasiu și calciu, și de **carbamazepină**, care blochează canalele de sodiu, inhibând, precum fenitoina, descărcarea de potențiale de acțiune rapid repetitive. Ele sunt eficace față de convulsiile tonico-clonice și față de marele rău epileptic. **Etosuximida** blochează canalele de calciu de tip T, cu scăderea curentului de pace-maker de la nivelul neuronilor din talamus, motiv pentru care este indicată în micul rău epileptic (absențe).
2. Potențarea activității inhibitorii de tip **GABA**-ergic este realizată de **benzodiazepine, barbiturice, vigabatrină, gabapentină** și **pregabalină**.
3. **Lamotrigina** scade eliberarea sinaptică de glutamat, un aminoacid excitator de la nivel cerebral. Este indicată în toate tipurile de epilepsie.

Acidul valproic are un mecanism de acțiune complex, incomplet elucidat, în care sunt implicate atât favorizarea acțiunii GABA-ergice, cât și blocarea canalelor

Scanned with OKEN Scanner

de sodiu voltaj-dependente sau scăderea disponibilului sinaptic de acid glutamic. Este indicat în toate formele de epilepsie.

Acetazolamida este un inhibitor al anhidrazei carbonice, cu producerea unei acidoze la nivel cerebral și inhibarea receptorilor glutamatergici. Datorită toleranței rapide, se utilizează pe perioade scurte de timp sau la femeile care prezintă crize epileptice catameniale (la menstre). Este activă doar în micul rău epileptic.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, medicamentele anticonvulsivante sunt liposolubile, motiv pentru care sunt active pe cale orală, având o biodisponibilitate de 80-100%. Tot din acest motiv se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, se metabolizează hepatic și au un timp de înjumătățire lung, de peste 12 ore, ceea ce le asigură o persistență mare în organism. Deoarece metabolizarea lor se face în principal prin intermediul citocromului P450, pot afecta sistemul enzimatic microzomial hepatic, având fie acțiune inductoare enzimatică (fenobarbitalul, primidona, fenitoina, carbamazepina, lamotrigina) sau inhibitoare enzimatică (acidul valproic).

În general, **tratamentul epilepsiei** se face pe cale orală și se începe cu un singur medicament, în funcție de tipul epilepsiei (vezi anterior), la care se pot adăuga si altele, în funcție de evoluția bolii. Terapia este de lungă durată, uneori pe toată viața. Reducerea dozei sau suprimarea administrării unui anumit medicament se face treptat, uneori la 3-5 ani de la ultima criză.

În **urgențe**, cum ar fi crizele epileptice sau în status epilepticus, se folosește un antiepileptic administrat injectabil, precum diazepamul (pe cale intramusculară sau intravenoasă) sau fenobarbitalul (preparatul românesc, doar pe cale intramusculară).

Convulsiile care nu sunt datorate epilepsiei se tratează cel mai frecvent cu fenobarbital, dar și cu diazepam.

Medicamentele antiepileptice prezintă multiple **reacții adverse**, determinate atât de substanța activă ca atare, cât și de utilizarea acesteia pe termen lung. Unele dintre antiepileptice au ca efect nedorit **sedarea**. Dintre acestea sunt de menționat fenobarbitalul, primidona, diazepamul și mai puțin carbamazepina. Avantajul este că, în timp, apare toleranță la acest efect sedativ, cu reducerea lui treptată. De asemenea, medicamentele antiepileptice pot determina, cu timpul, tulburări mintale, nistagmus, diplopie și ataxie. Multe substanțe antiepileptice, cum ar fi fenobarbitalul, primidona, fenitoina și carbamazepina, au **efecte inductoare enzimatice**. Din aceste motive, ele grăbesc metabolizarea, respectiv eliminarea din organism a medicamentelor administrate concomitent, precum și a unor substanțe, cum ar fi vitaminele B, D și K, cu risc de hipovitaminoză cronică. Efectele acestor hipovitaminoze cronice sunt manifestate clinic prin anemie megaloblastică (deficit de acid folic și/sau vitamina B_{12}), osteoporoză sau osteomalacie (deficit de vitamină D) și fenomene hemoragipare (deficit de vitamină K).

Nu în ultimul rând, trebuie luat în considerare riscul teratogen al acestor medicamente, în special al carbamazepinei sau acidului valproic. Totuși, având în vedere că epilepsia este ea însăși teratogenă, se consideră că la femeia gravidă nu trebuie întrerupt tratamentul antiepileptic, dar este bine să se administreze dozele minime eficace. În plus, este necesară evitarea administrării substanțelor cu riscul teratogen cel mai mare în primul trimestru de sarcină, în special între zilele 20 și 40.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai sigure antiepileptice de utilizat în timpul sarcinii sunt carbamazepina și fenobarbitalul.

Fenitoina (difenilhidantoina) este eficace în marele rău epileptic și în convulsiile tonico-clonice. La concentrații terapeutice, se leagă reversibil de canalele de sodiu inactive, cu reducerea descărcărilor neuronale de frecvență înaltă. La concentrații mai mari, interferează cu canalele de calciu, cu scăderea eliberării neurotransmițătorilor din terminațiile nervoase presinaptice. Se pare că fenitoina facilitează transmiterea GABA-ergică și inhibă procesele glutamatergice. În afară de indicația în tratamentul convulsiilor, este eficace în tratamentul unor dureri nevralgice (nevralgii de trigemen) și ca antiaritmic. Are avantajul că nu are efecte sedative semnificative, dar produce alte efecte adverse neurologice (ataxie, diplopie, nistagmus, vertij). O reacție adversă relativ caracteristică pentru fenitoină este ***hipertrofia gingivală*** ce apare la 10-30% dintre pacienții adulți și la până la 50% dintre copii. Aceasta creează probleme estetice și masticatorii serioase, chiar prin acoperirea dentiției. Se dezvoltă mai ales în regiunea mandibulară anterioară, pe papilele interdentare ale incisivilor și acoperă coroanele dentare, cu afectarea masticației și a igienei orale.

Sunt propuse mai multe condiții favorizante, și anume: eliminarea fenitoinei prin salivă, inflamația, prezența plăcii bacteriene, a implantelor dentare, activarea unor factori de creștere angiogenetici și a fibroblaștilor gingivali, cu creșterea sintezei de glicozaminoglicani și de substanță interstițială de către aceștia.

Pentru prevenirea și ameliorarea simptomatologiei, se recomandă clătirea zilnică a gurii cu soluții antiseptice (soluții cu clorhexidină 2%, ape de gură cu acid boric). Se tratează prin cauterizare, aplicații laser sau chirurgical.

În utilizare cronică, fenitoina, precum alte inductoare enzimatice (carbamazepina, fenobarbitalul, primidona), determină fenomene de avitaminoză. Deficitul de folați poate induce afectări ale mucoasei orale manifestate prin ulcerații și glosită. De asemenea, poate interfera cu inactivarea vitaminelor D și K și cu absorbția calciului, cu risc de rahitism, osteomalacie și osteoporoză. Determină malformații congenitale, cunoscute sub denumirea de sindrom hidantoinic fetal, caracterizat prin malformații cranio-faciale (anomalii ale palatului, buzelor), anomalii cardiace, retard psiho-motor, deformații scheletale și genitourinare.

Fosfenitoina este un promedicament fosforilat, rapid convertit în fenitoină de fosforilazele endogene. Este hidrosolubilă, fiind mai bine tolerată după adminstrare parenterală.

Carbamazepina este un derivat de iminostilben, înrudit clinic cu imipramina. Este eficace în convulsiile tonico-clonice și în marele rău epileptic. La fel ca fenitoina, este utilă în tratamentul durerilor neuropate (nevralgii de trigemen, de glosofaringian), postherpetice, sau din neuropatiile diabetice. Este uneori eficientă în tratamentul sau profilaxia afecțiunilor bipolare. Acționează similar fenitoinei, blocând canalele de sodiu voltaj-dependente. Reacțiile adverse nedorite sunt sedarea și somnolența, care sunt dependente de doză și care impun prudență la șoferi, prin deprimarea performanțelor psiho-motorii și a atenției. Potențează băuturile alcoolice și alte deprimante ale SNC. În tratamentul de lungă durată, are efect inductor enzimatic, cu fenomene de hipovitaminoză asemănătoare celor menționate pentru fenitoină. La nivelul ***cavității bucale***, provoacă xerostomie și alterări ale gustului,

Scanned with OKEN Scanner

fenomene care se reduc în timp. Poate da erupții cutanate și discrazii sangvine (leucopenie, chiar agranulocitoză).

Este un antiepileptic de primă alegere care se administrează singur sau în asociere cu alte medicamente antiepileptice.

Fenobarbitalul este cel mai vechi, mai ieftin, mai puțin toxic și chiar printre cele mai eficiente anticonvulsivante disponibile. Datorită efectului său sedativ și a introducerii în practică a altor substanțe, utilizarea sa a fost redusă. Are un spectru anticonvulsivant larg, fiind activ în convulsiile tonico-clonice, în marele și chiar micul rău epileptic, precum și în convulsiile non-epileptice, cum ar fi convulsiile febrile la copii. Deprimă SNC, exercitând un efect inhibitor marcat asupra activității neuronale repetitive, limitând extinderea excitației de la focarul epileptogen. Se poate da și în crizele epileptice sau în starea de rău epileptic pe cale injectabilă, intravenos sau intramuscular (valabil pentru preparatul românesc). Favorizează acțiunea inhibitorie a GABA prin stimularea legării acestuia de receptorii GABA postsinaptici, cu creșterea intervalului de timp în care canalele de clor sunt deschise. În plus, se pare că reduce efectele excitatoare ale glutamatului.

Sedarea este un efect de nedorit, mai ales la începutul tratamentului, dar în timp se reduce, prin apariția toleranței. În utilizare prelungită are efect inductor enzimatic asemănător fenitoinei și carbamazepinei, cu reacții adverse caracteristice. Este contraindicat în porfiriile hepatice.

Primidona se metabolizează hepatic în fenobarbital, având proprietăți și indicații similare acestuia. Este eficace în toate formele de epilepsie, cu excepția crizelor minore. Poate produce ***durere gingivală localizată***.

Etosuximida este o succinimidă indicată de elecție în micul rău epileptic (crizele de absență). Determină o inhibiție dependentă de doză a curentului de calciu prin canalele de calciu de tip T din talamus. La doze mari, poate avea reacții adverse gastrointestinale, cu grețuri și vărsături. În plus, pot apărea reacții adverse idiosincrazice, cu erupții cutanate sau discrazii sangvine (aplazie medulară, coagulopatii).

Acidul valproic este eficace în toate tipurile de epilepsie, având spectru larg. Are un mecanism de acțiune complex, descris pe larg în introducerea acestui capitol. Provoacă fenomene iritative gastrice, în special la copiii sub 2 ani, și poate determina hepatotoxicitate ireversibilă, datorită unui metabolit toxic a cărui producție este stimulată de asocierea cu medicamente inductoare enzimatice, cum ar fi fenobarbitalul, carbamazepina sau fenitoina. Provoacă pancreatită severă, trombocitopatii cu ***sângerări gingivale*** și peteșii. Este teratogen și determină defecte de tub neural la făt, fiind total contraindicat în sarcină. Datorită tuturor acestor reacții adverse, este un antiepileptic *de rezervă*.

Benzodiazepinele antiepileptice sunt reprezentate de **clonazepam, clobazam, diazepam, midazolam** și **lorazepam**. Ele sumează proprietăți anticonvulsivante, miorelaxante centrale și sedative. Acționează prin modificarea transmisiei GABA-ergice la nivelul receptorilor $GABA_A$ și $GABA_B$. Datorită faptului că efectul lor anticonvulsivant este autolimitat în timp, ele nu se utilizează pe termen lung, ci ***doar în urgențe***. Diazepamul se administrează i.v. și i.m. în *status epilepticus* (convulsii continue amenințătoare de viață) sau în alte crize convulsive, în cadrul epilepsiei sau determinate de supradozarea anestezicelor locale. Cu indicații similare, în administrare i.v. se pot utiliza și lorazepamul sau midazolamul. Ultimul se

Scanned with OKEN Scanner

poate administra sublingual pentru un efect mai rapid. Clonazepamul are spectru larg, fiind eficace în convulsiile tonico-clonice, în micul rău epileptic (crizele de absență) sau în epilepsia mioclonică la copii. Reacția adversă cea mai severă este deprimarea respiratorie, care apare după administrarea i.v rapidă. În rest, celelalte efecte caracteristice clasei apar mai rar, în special în administrare prelungită (a se vedea 3.3. „Sedativele, hipnoticele și anxioliticele"). Clonazepamul poate determina ***hipersalivație*** la unii pacienți.

Implicații în medicina dentară

O criză epileptică se poate declanșa oricând și poate fi precipitată de unii factori *trigger* (n. red. – declanșatori) care țin chiar de actul stomatologic. În acest sens, pacientul trebuie sfătuit să-și administreze medicamentul înainte de tratamentul stomatologic și să informeze medicul dacă simte apropierea crizei – așa-numita „aură". În acel moment, medicul trebuie să întrerupă orice procedură stomatologică, să îndepărteze toate instrumentele din cavitatea orală a pacientului și să-l plaseze într-o poziție declivă pentru a-l proteja de căderi sau accidentări. Crizele convulsive durează, în general, 2-5 minute, după care pacientul este dezorientat sau doarme 30 de minute sau mai mult. Dacă apare o a doua criză, aceasta poate indica un *status epilepticus*, caz în care este necesar un tratament medicamentos specific.

Anestezicele locale supradozate sau introduse accidental pe cale i.v pot declanșa o criză convulsivă. Aceasta se tratează optim cu benzodiazepine sau fenobarbital. Carbamazepina, fenitoina și acidul valproic pot agrava crizele convulsivante de această origine.

În caz de necesitate, în special pentru crizele repetitive sau generalizate, este necesară administrarea unui medicament anticonvulsivant optim pe cale intravenoasă, deoarece asigură un control imediat al convulsiilor. Dacă nu este posibil, există preparate de **midazolam** care se pot administra i.m., intranazal sau intrabucal.

În **urgențe** se mai utilizează **diazepamul**, administrat i.m. sau i.v. și **fenobarbitalul** administrat i.v. sau i.m. (preparatul românesc se dă doar i.m.). Dacă un pacient aflat pe tratament anticonvulsivant necesită și alte tratamente adjuvante, cum ar fi analgezice opioide, anxiolitice, anestezice generale și locale, trebuie ținut cont de faptul că se sumează efectele deprimante centrale ale acestor grupe de substanțe.

Discraziile sangvine sunt o reacție adversă rară, dar gravă a majorității medicamentelor antiepileptice – acestea pot favoriza sângerări gingivale importante și suprainfecții, de care medicul trebuie să țină cont.

De asemenea, agranulocitoza poate fi relevată de faringite sau de leziuni ale mucoasei orale refractare la tratament. Unele anticonvulsivante, în special cele inductoare enzimatice hepatice, alterează metabolismul mineral osos și pot genera anomalii în dezvoltarea dentiției sau pierderi osoase importante.

În plus, unele substanțe pot avea efecte teratogene, cu defecte la nivelul structurilor faciale și orale (buză de iepure, anomalii ale bolții palatine).

Fenitoina determină o reacție adversă caracteristică la nivelul cavității bucale – hipertrofia gingivală, printr-un posibil mecanism de stimulare a angiogenezei. Pe aceste considerente, există studii care consideră promițătoare utilizarea fenitoinei în stimularea vindecării rănilor de la nivelul cavității bucale, precum și a periodontitei.

Scanned with OKEN Scanner

3.6. Antiparkinsonienele

Dr. Oana Andreia Coman

Maladia Parkinson este o boală cronică, progresivă și degenerativă a SNC, cu manifestări clinice patognomonice ce constau în tulburări motorii (tremor, rigiditate, hipokinezie), tulburări de echilibru (instabilitate poziţională cu mers ebrios), amimie, prin scăderea tonusului mușchilor faciali, și tulburări vegetative, manifestate prin sialoree.

Etiopatogenia bolii nu este cunoscută, dar complexul de manifestări clinice este datorat distrugerii idiopatice a unor neuroni dopaminergici din corpul striat. Ca atare, baza fiziopatologică a bolii Parkinson este reprezentată de deficitul de dopamină la nivelul corpului striat, ceea ce determină manifestări extrapiramidale caracteristice. În consecință, apare o exagerare a tonusului colinergic excitator de la acest nivel, fapt ce contribuie în plus la manifestările sindromului parkinsonian.

Abordarea terapeutică a bolii Parkinson ține cont de necesitatea realizării unui raport optim între dopamină și acetilcolină, prin două tipuri de intervenții:
- creșterea activității dopaminergice cerebrale;
- reducerea activității colinergice cerebrale.

3.6.1. Medicamente care cresc activitatea dopaminergică cerebrală

Creșterea activității dopaminergice cerebrale se poate realiza pe mai multe căi:
- administrarea de precursori ai dopaminei (levodopa);
- administrarea de medicamente care împiedică degradarea dopaminei (inhibitori ai MAO sau COMT);
- administrarea de substanțe care cresc eliberarea sinaptică de dopamină;
- administrarea de agoniști direcți ai receptorilor dopaminergici.

Levodopa este un aminoacid **precursor al catecolaminelor** endogene, respectiv **al dopaminei,** adrenalinei și noradrenalinei. Ea se transformă la nivelul sinapselor periferice, sub influența dopa-decarboxilazei, în dopamină.

Dopamina este metabolizată periferic și nu ajunge la creier, motiv pentru care nu își poate realiza efectul terapeutic. Din acest motiv, levodopa se asociază cu substanțe care inhibă dopa-decarboxilaza din periferie și, astfel, cresc cantitatea de levodopa care va pătrunde în SNC, unde se va transforma în dopamină. Substanțele folosite sunt **carbidopa** sau **benserazida,** care se administrează întotdeauna asociate levodopei. Aceste combinații combat foarte bine simptomatologia bolii Parkinson, având efect manifest clinic după 2-3 săptămâni și efect maxim după 2 luni de tratament. În timpul tratamentului, pot apărea fenomene de tip „on-off" manifestate prin alternarea perioadelor „on" favorabile, fără simptome de tip Parkinson, cu perioade „off", în care există practic o lipsă a răspunsului terapeutic la levodopa, cu rigiditate și akinezie. Aceste oscilații sunt cauzate fie de variațiile în absorbția medicamentelor, fie de modificări de sensibilitate ale receptorilor D_2 dopaminergici din sistemul nigrostriat, pe care acționează dopamina, în sensul desensibilizării lor. În plus, eficacitatea tratamentului scade în timp, din cauza progresiei naturale a bolii, prin distrugerea neuronilor dopaminergici din corpul striat. Soluțiile ar fi creșterea ritmului de administrare, creșterea dozajului zilnic al levodopei sau asocierea altor medicamente care să-i potențeze acțiunea.

Scanned with OKEN Scanner

Levodopa are multiple reacții adverse, cum ar fi hipotensiune arterială ortostatică, tahiaritmii, diskinezii diverse, grețuri, vărsături și chiar tulburări psihotice, la doze mari.

Pacienții care iau levodopa singură (fără carbidopa sau benserazidă) nu trebuie să consume vitamina B_6 (piridoxină), deoarece aceasta favorizează transformarea periferică a levodopei în dopamină, cu scăderea eficacității ei.

Medicamentele care inhibă degradarea dopaminei sunt de două categorii:
- **inhibitori ai COMT;**
- **inhibitori ai MAO-B.**
- **Inhibitorii COMT** sunt reprezentați de **entacaponă și tolcaponă.**

Ele inhibă reversibil COMT și cresc disponibilul de dopamină în fanta sinaptică. În acest fel, potențează efectul levodopei, crescându-i și prelungindu-i efectul la pacienții cu boală avansată sau fluctuantă. Sunt utile în asocierea cu levodopa, deoarece scad dozajul acesteia cu aproximativ 30% și ameliorează fenomenul de tip „on-off".

Selegilina și **rasagilina inhibă ireversibil MAO de tip B**, care reprezintă enzima preponderentă din corpul striat. La doze uzuale, nu inhibă MAO de tip A, deci nu afectează metabolismul periferic al catecolaminelor. Utilizarea inhibitorilor selectivi ai MAO-B are ca scop creșterea nivelurilor cerebrale de dopamină, fără a crește și nivelul de noradrenalină sau serotonină (5-HT). Ambele pot fi utilizate în monoterapie în primele stadii ale bolii Parkinson, iar pentru rasagilină s-a demonstrat că încetinește evoluția bolii și îmbunătățește funcția motorie. Pe măsură ce boala progresează, se poate asocia tratamentul cu levodopa, pentru a-i potența efectul.

Amantadina a fost inițial utilizată ca antiviral, iar efectele sale antiparkinsoniene au fost evidențiate mai târziu. Acționează prin mai multe mecanisme: facilitează eliberarea și previne recaptarea dopaminei la nivelul terminațiilor nervoase ale tractului nigrostriat, are proprietăți anticolinergice slabe și blochează receptorii glutamatergici NMDA, fapt ce poate contribui la reducerea neurotoxicității glutamatului și la ameliorarea diskineziilor. Alți analogi de amantadină cum ar fi **memantina**, benefică în maladia Alzheimer, sunt testați pentru utilizarea în boala Parkinson. Se pare că aceste substanțe, prin blocarea transmisiei glutamatergice, au efect neuroprotector.

Amantadina, în monoterapie, are efect antiparkinsonian slab, care se reduce treptat după mai multe săptămâni. Se administrează, de obicei, în asociație cu levodopa-carbidopa datorită unei acțiuni aditive între aceste substanțe.

Bromocriptina este un derivat de ergot (secară cornută), fiind asemănătoare chimic cu alcaloizii ergotoxinici și conținând o structură comună cu dopamina. **Stimulează direct receptorii D_2-dopaminergici** din corpul striat. Se utilizează, de obicei, în asociere cu levodopa-carbidopa, pentru ameliorarea fenomenului „on-off" sau pentru creșterea răspunsului terapeutic la această combinație. Bromocriptina este utilă și pentru **scăderea secreției de prolactină.**

Ropirinolul și **pramipexolul** sunt doi agoniști dopaminergici eficace în formele ușoare și moderate de boală, care ar putea încetini evoluția bolii. Au durată lungă de acțiune, fapt care le poate face utile în corectarea fenomenelor *on-off.*

3.6.2. Medicamente ce reduc activitatea colinergică cerebrală

Reducerea activității colinergice cerebrale se face cu medicamente care blochează oarecum selectiv receptorii muscarinici cerebrali. Nu au eficacitate marcată

Scanned with OKEN Scanner

ca antiparkinsoniene, dar reduc hipertonia, tremorul și sialoreea. Se pot folosi ca adjuvante la medicația dopaminergică, pentru a controla mai bine simptomele menționate anterior. Pot fi utile și pentru a combate sindromul extrapiramidal indus de medicamentele neuroleptice (antipsihotice). **Trihexifenidilul (Romparkin)** este un anticolinergic cu acțiune predominant centrală, folosit în boala Parkinson. Ca orice anticolinergic, poate determina **efecte adverse atropin-*like***, cum ar fi xerostomie, constipație, tahicardie cu palpitații, aritmii diverse, creșterea presiunii intraoculare și tulburări de vedere, retenție urinară și stări confuzive (mai ales la bătrâni).

Antidepresivele triciclice, cum ar fi imipramina, care au și efecte anticolinergice periferice, precum și acțiuni de inhibare a recaptării intraneuronale a dopaminei, pot fi utile în tratamentul adjuvant al bolii Parkinson, mai ales la bolnavii care au și manifestări depresive asociate.

Beta-blocantele, cum ar fi propranololul sau nadololul, pot fi utile în combaterea tremorului din boala Parkinson.

Implicații în medicina dentară

Boala Parkinson, prin tulburările motorii pe care le antrenează, face dificile pe de o parte procesul masticator, al deglutiției și al vorbirii, iar pe de altă parte abilitatea pacientului de a-și menține o igienă orală adecvată, prin afectarea periajului zilnic. Tratamentele stomatologice pot fi, la rândul lor, îngreunate din cauza tremorului oral, a diskineziilor, a sialoreei, a tulburărilor de deglutiție, precum și a senzației de greață și chiar vomă.

Tratamentul stomatologic trebuie efectuat în general la 60-90 de minute după administrarea levodopei, pentru a reduce la maxim dizabilitatea pacientului în timpul procedurilor. Uneori, din contră, pot apărea diskinezii induse de levodopa cu mișcări faciale, protruzii linguale, tulburări de deglutiție și respirație. Levodopa și alți agenți anti-Parkinson pot determina disgeuzii (alterări în percepția gustului).

Toate stimulantele dopaminergice pot induce hipotensiune arterială ortostatică, fapt de care trebuie ținut cont la poziționarea bolnavului în timpul tratamentului stomatologic.

De asemenea, pot apărea multe interacțiuni medicamentoase cu anestezicele locale ce asociază simpatomimetice, cu antivomitivele centrale anti-D_2, cu deprimantele SNC (analgezice opioide, anxiolitice, antidepresive) sau cu medicamente care au și proprietăți antimuscarinice (antihistaminice, antidepresive triciclice etc.).

3.7. Miorelaxantele centrale

Dr. Oana Andreia Coman

Miorelaxantele sunt medicamente care relaxează musculatura striată spastică. Prin spasme se înțelege o creștere a tonusului musculaturii striate, care poate fi consecința amplificării reflexului de întindere (miotatic) sau a unor reflexe

Scanned with OKEN Scanner

nociceptive pornite din diverse țesuturi. Acestea sunt generate de fenomene iritative de la nivelul pielii, al articulațiilor, al mușchilor sau al viscerelor. Un exemplu foarte des întâlnit este contractura paravertebrală antalgică reflexă de cauză vertebrală, care accentuează durerea vertebrală prin compresia rădăcinilor nervoase la nivel intervertebral. Alte spasme musculare pot fi reactive, posttraumatice, postinflamatorii sau pot apărea în diverse boli neurologice, cum ar fi leziunile vechi de neuron motor central sau scleroza laterală amiotrofică.

Majoritatea miorelaxantelor acționează prin intermediul sistemului nervos central, la nivelul măduvei, inhibând reflexele spinale mono- sau polisinaptice, sau supramedular pe scoarța cerebrală, creierul limbic sau nucleii subcorticali. Această clasă de substanțe care acționează pe sistemul nervos central se numesc **miorelaxante centrale**.

Există medicamente care relaxează musculatura netedă spastică, cum ar fi **antispasticele** (papaverina, atropina) sau bronhodilatatoarele, vasodilatatoarele și tocoliticele, care acționează la nivel periferic, pe sinapsa neuromusculară efectorie sau direct pe mușchiul neted contractat (papaverina).

Curarizantele paralizează musculatura striată și se utilizează ca adjuvante ale anesteziei generale (a se vedea 2.1.4. „Curarizantele").

Miorelaxantele centrale au beneficii clinice semnificative în stările spastice dureroase și în special în contractura reactivă, atunci când spasmul muscular grevează motilitatea. În aceste condiții, prin înlăturarea contracturii spastice este redată funcția normală a musculaturii. În general, se consideră că eficacitatea lor terapeutică reală este modestă, ea crescând prin utilizarea de doze mari, care sunt grevate însă de reacții adverse. Dintre acestea, unele efecte nedorite apar chiar la doze terapeutice pentru anumite clase de miorelaxante. Ele pot determina sedare și chiar somnolență la doze mai mari, și stări de astenie și de oboseală. Rareori, pot afecta chiar capacitatea funcțională motorie musculară.

Asocierea miorelaxantelor cu substanțe cu efect analgezic și antiinflamator este avantajoasă, fiindcă cele două clase de substanțe își potențează reciproc efectele benefice.

Clasa de substanțe cea mai utilizată ca miorelaxante este cea a benzodiazepinelor, iar dintre acestea cel mai avantajos este **diazepamul**, care are efecte anxiolitice, sedative și anticonvulsivante. Efectul său miorelaxant este foarte intens, chiar și la doze mici, puțin sedative. În plus, datorită faptului că are și un efect anxiolitic, poate fi utilizat în stările de tensiune nervoasă, însoțite de o hipertonie musculară reactivă. Diazepamul poate fi util la bolnavii cu stări spastice prin leziuni spinale, la hemiplegici, la copiii cu infirmitate motorie cerebrală sau la bolnavii cu spasme flexoare intermitente dureroase. Pot fi influențate favorabil și spasmele reactive, de natură reumatică, din spondiloza lombară sau cervicală, torticolis etc. Avantajul său față de alte substanțe din această grupă este că are un indice terapeutic mare, de aproximativ 20, putându-se administra și în doze mari, de 60 mg pe zi. La aceste doze mari, utilizate în general în stări spastice din diferite boli neurologice, efectul sedativ este pronunțat și neplăcut. Se începe tratamentul cu doze mici – 2 mg de 2 ori pe zi, care se cresc progresiv, în funcție de rezultatul terapeutic.

Baclofenul este un alt miorelaxant central care acționează, ca și diazepamul, pe receptorii GABA, cu inhibarea reflexelor spinale mono- și polisinaptice. În plus,

Scanned with OKEN Scanner

poate să aibă și un efect analgezic propriu, util în durerile care însoțesc spasmele musculare. Provoacă sedare, uneori deprimare centrală marcată și, în caz de supradozaj, hipotonie musculară, până la comă.

Clorzoxazona (Paraflex), mefenezina (Myocuran) și **tolperisona (Mydocalm)** au efect miorelaxant slab. Sunt indicate pentru combaterea spasmelor musculare reactive de cauză reumatică (lombalgii, torticolis acut, contractură reflexă în artroză, artrite, periartrite) sau de cauză posttraumatică (luxații, fracturi, rupturi musculare). Sunt utilizate pentru ușurarea recuperării la bolnavii cu sechele neurologice, reumatice, traumatice. Au efecte nedorite minore.

O altă modalitate de acțiune a miorelaxantelor este la **nivel periferic**, direct asupra fibrei musculare striate spastice. **Dandrolenul** este miorelaxantul periferic care are un efect destul de intens. Este util la bolnavii cu spasticitate musculară marcată de origine piramidală (hemiplegici, paraplegici, scleroză în plăci), mai ales când motricitatea reziduală este bună și spasticitatea împiedică readaptarea funcțională. De asemenea, poate fi utilizat pentru combaterea rigidității musculare din sindromul de hipertermie malignă, indus de unele anestezice generale. Este un medicament de rezervă, pentru situațiile care nu răspund la celelalte tratamente.

În medicina dentară, miorelaxantele centrale pot fi utile în anumite proceduri intervenționale, în timpul tratamentului trismusului post-intervențional sau în spasmele musculare ale capului și gâtului secundare tulburărilor de la nivelul articulației temporo-mandibulare. Totuși, deoarece cauzele durerilor la acest nivel sunt complexe (spasme musculare, probleme ale ocluziei dentare, disfuncții articulare, anxietate), eficiența terapiei cu miorelaxante centrale este maximă dacă la acestea se asociază analgezice și/sau antiinflamatorii nesteroidiene. **Diazepamul** este medicamentul de elecție în astfel de situații, deoarece are proprietăți miorelaxante satisfăcătoare, durată lungă de acțiune și reacții adverse minime. Totuși, nu este indicată prelungirea tratamentului mai mult de 3-4 săptămâni.

3.8. Antipsihoticele

Dr. Oana Andreia Coman

Psihozele organice, reprezentate în principal de schizofrenie și paranoia, alături de tulburările afective, cum ar fi maladia bipolară (psihoza maniaco-depresivă) și depresia, sunt o categorie de afecțiuni psihiatrice în care apar importante tulburări cognitive și de conștiință, care frecvent afectează capacitatea de integrare socială a individului. În condițiile în care etiopatogenia acestor afecțiuni nu este nici pe deplin cunoscută, farmacoterapia lor a ameliorat, totuși, semnificativ simptomatologia bolilor și a permis în multe situații integrarea socială a pacienților, cu reducerea numărului și duratei spitalizărilor.

În practica zilnică, medicul dentist se poate întâlni cu pacienți care consumă agenți antipsihotici, antidepresivi sau antimaniacali pentru diferite afecțiuni mentale.

Scanned with OKEN Scanner

Acești pacienți au, de regulă, o sănătate orală defectuoasă care poate fi determinată de boala psihică de fond, dar și de medicația specifică. De aceea, medicul dentist trebuie să cunoască, în măsura posibilului, afecțiunea psihică a pacientului, tratamentul pe care îl urmează și posibilele sale efecte adverse asupra cavității orale.

Antipsihoticele sau **neurolepticele** sunt utilizate pentru tratamentul psihozelor și pot determina în aceste condiții, în măsură mai mare sau mai mică, în funcție de substanță, apariția unor semne și simptome caracteristice, încadrate în așa-numitul **sindrom neuroleptic**. Acesta se caracterizează în principal prin patru tipuri de manifestări: efect antipsihotic, efect sedativ, sindrom extrapiramidal, fenomene vegetativo-litice și endocrine.

Efectul antipsihotic reprezintă diminuarea progresivă până la înlăturarea unor manifestări psihotice severe, care pot fi clasate în simptome pozitive (halucinații, iluzii patologice, delir) și simptome negative (autism, catatonie etc.). Beneficiul terapeutic este evident după trei săptămâni de tratament și este maxim după 2-6 luni.

Efectul sedativ se referă la diminuarea globală a activității psihomotorii și diferă calitativ de sedarea produsă de medicamentele sedative și tranchilizante prin aceea că determină o stare de indiferență la stimulii exteriori. Acest efect este foarte avantajos la bolnavii agitați, hiperexcitabili, deoarece în aceste cazuri se produce o scădere marcată a agresivității. Totuși, acțiunea sedativă este de nedorit la șoferi sau la alte persoane care desfășoară activități ce necesită precizie și poate potența acțiunea deprimantă nervos centrală a altor clase de medicamente, cum ar fi hipnoticele, tranchilizantele, anestezicele generale sau alcoolul.

Sindromul extrapiramidal este o reacție adversă foarte frecventă (60-80% dintre cazuri), în special pentru clasa neurolepticelor tipice (fenotiazine, butirofenone, tioxantene) și mai puțin frecventă pentru cele atipice (olanzapină, ziprazidonă, risperidonă, aripiprazol). Fenomenele extrapiramidale, care pot apărea cu intensități variate, sunt asemănătoare celor din boala Parkinson (sindrom hipertonic, hipokinetic), distonii acute (extensia cefei, crize oculogire, torticolis, protruzia limbii), acatizie (neliniște și agitație motorie), fenomene care în general sunt reversibile la oprirea tratamentului. În schimb, diskineziile tardive apar în 15-20% dintre cazuri după un tratament antipsihotic de lungă durată, în special cu antipsihotice tipice, clasice, și pot fi ireversibile. Diskinezia tardivă constă în mișcări anormale, rapide și alternante ale limbii și regiunii periorale, grimase faciale, ticuri, mișcări nazale (*twitch*) etc.

Fenomenele vegetativo-litice sunt variate, diferă de la o substanță la alta și constau în principal în efecte blocante alfa-adrenergice periferice și parasimpatolitice (anti-muscarinice). În acest context, prin blocare simpatică apare hipotensiune arterială, cu caracter ortostatic și congestie nazală. Efectele parasimpatolitice sau atropin-*like* constau în xerostomie (uscăciunea gurii), cicloplegie cu tulburări de vedere, agravarea glaucomului, constipație, micțiune dificilă, tulburarea funcției sexuale și tahicardie. Avantajul este că, în timp, apare toleranță la aceste efecte și intensitatea lor scade.

La doze mici, inferioare celor necesare unui efect antipsihotic, apare un **efect antivomitiv**, printr-o acțiune la nivelul unor formațiuni vegetative centrale (zona chemoreceptoare declanșatoare a vomei din bulb). Acest efect poate fi util terapeutic în cazuri selecționate și dintre neuroleptice se utilizează în prezent în acest scop **proclorperazina** și **haloperidolul**.

Scanned with OKEN Scanner

Tot o acțiune de tip vegetativo-litic este cea de inhibare a centrului termoreglator din hipotalamus, cu **efect hipotermizant**, de scădere a temperaturii corpului sub valorile normale, în condițiile unei temperaturi ambientale scăzute.

Acțiunile asupra sistemului endocrin rezultă în principal din efectele asupra receptorilor dopaminergici din adenohipofiză. Apare creșterea secreției de prolactină, cu ginecomastie și scăderea libidoului și a potenței sexuale la bărbați, precum și galactoree, cu angorjarea sânilor și oligomenoree la femei. Această acțiune poate fi utilizată terapeutic la femeile care alăptează, pentru a le crește secreția lactată. Unele neuroleptice scad secreția de STH și deprimă funcția corticosuprarenalei în condiții de stres. Alte neuroleptice, în special cele atipice, cum ar fi olanzapina, produc creștere în greutate și au efect diabetogen.

Mecanismul de acțiune al neurolepticelor este diferit de la un preparat la altul, prin acțiunea lor pe mai multe categorii de receptori din sistemul nervos central. Totuși, blocarea receptorilor dopaminergici din creier este comună pentru toate categoriile de neuroleptice, atât tipice cât și atipice. Astfel, **blocarea receptorilor dopaminergici, în special de tip D_2**, în funcție de localizarea lor, are următoarele efecte:

- efect antipsihotic, prin blocarea receptorilor din creierul limbic;
- efecte extrapiramidale, prin blocarea receptorilor din sistemul nigro-striat;
- efecte vegetativo-litice, prin blocarea receptorilor din sistemul hipotalamo-hipofizar.

Din cele de mai sus, rezultă că acțiunile favorabile antipsihotice apar practic prin aceleași mecanisme ca și cele nefavorabile (extrapiramidale, endocrine etc.); așadar, acestea din urmă sunt practic imposibil de evitat. Se pare, totuși, că acțiunea unor neuroleptice și pe receptorii colinergici muscarinici cerebrali poate reduce intensitatea sindromului extrapiramidal.

Deși este unanim recunoscut că dopamina joacă un rol crucial în afecțiunile psihotice și alți neurotransmițători sunt importanți în aceste boli, cum ar fi 5-HT (serotonina), glutamatul, noradrenalina, GABA etc. Dintre aceștia, **receptorii pentru serotonină** sunt de un real interes, deoarece anumite tipuri și subtipuri ale acestora sunt implicate în producerea efectului antipsihotic, antidepresiv sau anxiolitic. Noua generație de **antipsihotice**, numite **atipice**, blochează atât receptorii dopaminergici, cât și pe cei 5-HT_{2A} având un efect antipsihotic marcat, dar fără reacții adverse extrapiramidale semnificative (ex. **ziprasidona, risperidona, olanzapina**). Avantajul suplimentar al acestor antipsihotice atipice este că asociază și acțiuni de tip **antidepresiv** și **anxiolitic**.

Farmacocinetica neurolepticelor depinde de structura lor. Au o biodisponibilitate bună după administrare orală, dar net superioară după injectare intramusculară. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și se acumulează în creier, fiind substanțe liposolubile. Se elimină prin placentă. Se epurează prin metabolizare hepatică și se transformă în mai mulți metaboliți, unii activi biologic. Au un timp de înjumătățire lung, de peste 24 de ore, ceea ce permite administrarea unei singure prize zilnice și, în plus, există preparate retard cu efect prelungit, utile în tratamentul pe termen lung, de întreținere.

Medicația antipsihotică este **indicată** în principal pentru tratamentul psihozelor, în speță a **schizofreniei** și a **tulburărilor bipolare** (pentru fazele maniacale). În

Scanned with OKEN Scanner

plus, pot fi indicate în alte tulburări de personalitate cu manifestări psihotice, în tulburările schizoafective și în controlul halucinațiilor asociate sindromului de abstinență la alcool. În cazul bolnavilor psihici agitați sau agresivi, se administrează neuroleptice care au și efecte sedative, uneori administrate injectabil în fazele acute ale bolii. De asemenea, unele neuroleptice pot fi utile, în doze mici, ca **antiemetice, antihistaminice** sau **preoperator**, pentru relaxarea și calmarea pacientului. În cazul utilizării neurolepticelor clasice, tipice, pentru combaterea reacțiilor adverse extrapiramidale se asociază medicamente anticolinergice centrale, cum ar fi trihexifenidilul (Romparkin). În prezent, datorită unor reacții adverse mai reduse, în special de tip extrapiramidal, și a unei eficacități superioare, se preferă utilizarea antipsihoticelor atipice, moderne, de generația a doua. Studiile clinice efectuate au arătat că simptomele pozitive (halucinații, iluzii patologice, delir și agitație) răspund mai bine la antipsihoticele tipice, pe când simptomele negative (autism, catatonie) răspund mai bine la cele atipice.

Reacțiile adverse ale neurolepticelor au fost în mare parte menționate anterior, în descrierea manifestărilor sindromului neuroleptic. Sunt de reținut hipotensiunea ortostatică, creșterea secreției de prolactină, efectele de tip extrapiramidal și acțiunea anticolinergică periferică și centrală. Dintre acestea, pentru medicul stomatolog sunt de interes ultimile două efecte. Diskinezia tardivă, una dintre cele mai importante complicații pe termen lung ale neurolepticelor, în special a celor tipice, are importante ***implicații în medicina dentară*** deoarece musculatura facială și în special cea lingual este implicată preponderent în aceste afecțiuni. Apar mișcări rapide, alternante, de protruzie, retracție și de rulare a limbii, asociate cu contracții anormale ale zonelor periorale, grimase faciale și ticuri. Acestea, pe de o parte, îngreunează actul stomatologic, iar pe de altă parte pot fi un motiv de consult la medicul dentist, pentru corecția acestor tulburări.

Acțiunea anticolinergică se manifestă prin reducerea secreției salivare cu xerostomie și creșterea incidenței cariilor dentare, roșeață difuză a mucoasei bucale, stomatită, limbă neagră păroasă și pierderea progresivă a danturii. Totuși **clozapina** și **olanzapina**, antipsihotice atipice, pot produce ***hipersalivație***, în special ***nocturnă***. Tot din cauza efectelor atropin-*like*, neurolepticele tipice pot agrava glaucomul cu unghi închis și pot determina constipație și congestie nazală.

Neurolepticele potențează efectul deprimant central și respirator al altor substanțe, cum ar fi alcoolul, benzodiazepinele, barbituricele sau anestezicele generale.

Neurolepticele pot genera și reacții adverse mai severe care necesită reducerea dozajului sau chiar oprirea medicației. Dintre acestea sunt de menționat insuficiența hepatică, icterul colestatic, discraziile sangvine sau unele reacții cutanate (urticarii, fotosensibilitate). Antipsihoticele, în special cele atipice, produc creșteri în greutate, precum și ale nivelurilor serice ale colesterolului și trigliceridelor. Din noua generație de antipsihotice, cel mai bine tolerat este aripiprazolul.

Neurolepticele au structuri chimice variate și, așa cum am menționat anterior, aparțin la două clase relativ diferite, în funcție de modul lor de acțiune.

Din prima clasă fac parte **neurolepticele tipice** care sunt reprezentate de:

- Neurolepticele **fenotiazinice**, care la rândul lor au unele particularități structurale ale catenei laterale, ce le diferențiază din punct de vedere farmacodinamic. O primă categorie este reprezentată de **clorpromazină**, antipsihotic de

Scanned with OKEN Scanner

referință, și **levomepromazină**, care sunt neuroleptice sedative cu potență mică. O altă categorie este reprezentată de **tioridazină**, cu efect sedativ și potență medie, iar a treia categorie de **trifluoperazină** și **flufenazină**, care sunt neuroleptice de tip incisiv, cu efecte antipsihotice marcate, dar cu grave reacții adverse de tip extrapiramidal.

- Neurolepticele **tioxantenice**, reprezentate de **clorprotixen** și **flupentixol**, sunt neuroleptice incisive, cu potență mare, cu efecte sedative prezente.
- Neurolepticele **butirofenonice** (**haloperidol**) sunt neuroleptice incisive cu potență mare, foarte active ca antipsihotice, cu proprietăți sedative slabe, dar cu frecvente reacții adverse de tip extrapiramidal.

Din a doua clasă, respectiv a **neurolepticelor atipice**, fac parte substanțele care au un efect antipsihotic similar ca intensitate cu cele clasice, dar care au reacții adverse mult mai puțin exprimate, în speță de tip extrapiramidal. Acestea acționează simultan pe mai multe tipuri de receptori farmacologici, fapt ce poate explica proprietățile diferite de ale neurolepticelor clasice. Dintre neurolepticele atipice, sunt utilizate în practică, din ce în ce mai mult, **risperidona, olanzapina, ziprasidona** și **aripiprazolul**.

3.9. Antidepresivele

Dr. Oana Andreia Coman

Depresia este o stare profundă de tristețe, care afectează aproape 10% din populație. Relativ frecvent, depresia este exogenă sau reactivă, fiind indusă de factori patologici (boli organice) sau psiho-sociali și familiali. Depresia poate fi și endogenă, situație în care nu se identifică factori externi declanșatori.

Riscul major al bolii depresive, pe lângă celelalte probleme de integrare socio-familială, este legat de suicid. De aceea, poate fi considerată o boală cu risc vital, care trebuie tratată în mod obligatoriu.

Medicamentele antidepresive sunt eficace în toate tipurile de depresie, dar sunt esențiale în depresia endogenă, în care pot ameliora întregul sindrom depresiv (tulburarea profundă a afectului – durerea morală, autoacuzarea, inhibiția psihomotorie, tulburările de somn, diminuarea apetitului, scăderea libidoului).

Efectul antidepresiv se instalează în general după 2-3 săptămâni de tratament, dar una dintre manifestările care răspund mai prompt este abulia. Abulia este o stare caracteristică bolnavului depresiv și constă în incapacitatea acestuia de a-și pune în practică ideile de sinucidere. Prin înlăturarea abuliei, în primele săptămâni de tratament cu antidepresive crește riscul suicidar, deci bolnavii trebuie supravegheați foarte atent în acest interval de timp.

Unele antidepresive au efect sedativ și anxiolitic, de aceea se numesc și **antidepresive sedative**, fiind utile în depresiile anxioase; altele au efect psihostimulent și sunt numite **antidepresive psihotone**.

Scanned with OKEN Scanner

Antidepresivele pot fi utile și la copiii cu enurezis nocturn sau la cei cu hiperactivitate și fobia școlii. Se mai pot folosi în afecțiuni psihosomatice în care factorul psihic poate favoriza întreținerea bolii. De asemenea, beneficiază de această terapie cenestopatiile, adică suferința, declarată de către pacient, a unui anumit organ, care apare în lipsa afectării reale a acelui organ.

În funcție de **mecanismul lor de acțiune**, antidepresivele pot fi încadrate în patru clase: antidepresive triciclice, antidepresive inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (ISRS), antidepresive atipice și antidepresive inhibitoare ale MAO (IMAO).

Antidepresivele triciclice pot fi **sedative** (**amitriptilina, imipramina, doxepina**) sau **psihotone** (**protriptilina, fenoxetina** etc.). Aceste medicamente sunt de primă alegere în tratamentul afecțiunilor depresive, având eficacitate maximă în special în depresia endogenă. Pe lângă acțiunile la nivel cerebral, de inhibare a recaptării noradrenalinei și a serotoninei în butonul presinaptic, ele au și efecte parasimpatolitice și alfa-adrenolitice, care în general sunt responsabile de o serie de **reacții adverse**. Printre acestea sunt de menționat efectele de tip atropinic: ***uscăciunea gurii***, tulburări de vedere, fotofobie, agravarea glaucomului, constipație și retenție de urină la bolnavii cu adenom de prostată. Pot determina hipotensiune arterială, în special cu caracter ortostatic, și pot afecta toxic inima (tahicardie, aritmii cardiace, creșterea consumului de oxigen al miocardului).

ISRS inhibă în mod specific recaptarea serotoninei și nu au, în general, efecte antimuscarinice și alfa-adrenolitice, având astfel mai puține efecte adverse. Eficacitatea lor este comparabilă cu a antidepresivelor triciclice, dar sunt mai bine tolerate și mai ușor de utilizat la anumite categorii de pacienți. Din clasa ISRS fac parte **fluoxetina (Prozac), sertralina (Zoloft), paroxetina (Seroxat), fluvoxamina (Fevarin) etc.**

Antidepresivele atipice au un mecanism de acțiune puțin cunoscut și nu posedă efecte secundare de tip simpatomimetic sau parasimpatolitic. În această categorie, au fost încadrate **mianserina**, care are efecte antidepresive relativ rapide (după 2-3 zile de tratament), și **nafazodona**.

Antidepresivele IMAO inhibă MAO, enzimă care intervine în metabolizarea și practic degradarea noradrenalinei, a dopaminei și a serotoninei din fanta sinaptică, cu creșterea disponibilului lor la acest nivel. Efectul lor antidepresiv este similar cu cel al antidepresivelor triciclice, dar din cauza multiplelor reacții adverse și contraindicații sunt mai puțin folosite, cu excepția cazurilor care nu au beneficiat de antidepresivele triciclice sau de ISRS. Unele medicamente inhibă nespecific MAO, și anume fenelzina și tranilcipromina, care din cauza inhibării tuturor MAO au reacții adverse importante. Altele inhibă specific MAO-A, cum sunt clorgilina și moclobemida, fiind mai bine suportate decât inhibitoarele nespecifice.

Implicații în stomatologie

Depresia este o afecțiune cronică, cu multiple implicații asupra activității zilnice a bolnavului, implicit și a capacității sale de igienă orală. Fluxul salivar redus, preferința pentru carbohidrați (probabil din cauza scăderii cantității de 5HT

Scanned with OKEN Scanner

intracerebral), concentrația crescută de lactobacili la nivelul cavității orale, precum și interesul redus în menținerea sănătății orale sunt tot atâtea cauze a unor afecțiuni dentare și ale cavității orale. De asemenea, depresia este asociată cu periodontită, dureri faciale cronice, senzații de arsură ale gurii și afecțiuni ale articulației temporomandibulare. Pe de altă parte, toate medicamentele antidepresive induc grade variate de xerostomie, cu creșterea frecvenței cariilor dentare și a altor probleme de sănătate orală. Cel mai frecvent, xerostomia este cauzată de antidepresivele triciclice, care au efecte antimuscarinice. Alte reacții adverse la nivelul cavității orale ale antidepresivelor includ disgeuziile (afectări ale gustului), stomatite și glosite.

Litiul

Litiul este un metal alcalin care se găsește în mod normal în organism în cantități foarte mici și al cărui rol nu este cunoscut. În doze terapeutice, la omul normal nu modifică practic comportamentul. În practica psihiatrică, litiul se utilizează pentru tratamentul hipomaniei și maniei, care sunt caracterizate printr-o dispoziție afectivă pozitivă exagerată, cu o creștere a activității psihice și motorii. Mecanismul de acțiune ca antimaniacal nu este cunoscut, dar două acțiuni ale sale de la nivel molecular pot explica efectele terapeutice și posibil reacțiile adverse. Litiul inhibă sistemul mesager secund inozitol-trifosfat și diacilglicerol, cu scăderea transmiterii semnalului prin receptorii implicați în această cale de semnalizare intercelulară. Rezultă micșorarea reactivității neuronilor pentru diferiți neurotransmițători, cu reducerea stării de hiperreactivitate a unor formațiuni centrale, așa cum se întâmplă în manie.

Alte acțiuni ale litiului se manifestă prin inhibarea enzimei glicogensintetază-kinază-3-beta (GSK-3β), cu activarea beta-cateninei și a glicogen-sintetazei. Aceste stimulări determină modificări ale interacțiunii intercelulare, remodelare axonală și semnalizare interneuronală.

Litiul îndepărtează manifestările acute ale maniei într-o perioadă de 1-2 săptămâni. Utilizarea sa pe termen lung este indicată pentru prevenirea viitoarelor atacuri maniacale la pacienții cu psihoză maniaco-depresivă. Litiul poate fi utilizat ca stabilizator al dispoziției pe o perioadă nedefinită de timp.

Litiul se administrează pe cale orală în doze mari, care apoi se ajustează în funcție de litemie, deoarece prezintă un indice terapeutic mic, cu multiple reacții adverse de tip toxic, dependente de doză.

La începutul tratamentului, poate determina sete, poliurie și tremor al extremităților, care se pot reduce în timp. Poate afecta funcția tubulară renală și determina chiar un diabet insipid nefrogen. Afectează tiroida, uneori putând produce insuficiență tiroidiană. La nivelul cordului, poate genera aritmii. Are efecte teratogene, în special malformații cardiace, de palat moale, oculare sau auriculare. De aceea nu se folosește în timpul sarcinii.

În prezent, se cercetează posibilitatea de a monitoriza litemia prin calcularea concentrației litiului în salivă, deoarece acesta este secretat activ la acest nivel.

În ceea ce privește ***efectele litiului asupra cavității bucale***, pacientul poate avea un gust metalic care alterează senzația gustativă dată de alimente. Majoritatea pacienților au disfuncții ale glandelor salivare, cu scăderea fluxului

Scanned with OKEN Scanner

salivar. În plus, au polidipsie determinată atât de poliurie, cât și de xerostomie. La începutul tratamentului cu litiu, poate apărea spasm facial sau pareză facială tranzitorie, în special a mandibulei.

3.10. Analgezicele opioide și antagoniștii

Dr. Oana Andreia Coman

Analgezicele sunt substanțe care combat durerea.

Analgezicele opioide sau opiaceele sunt substanțe chimice prezente în opiu, care este sucul uscat din capsulele de mac alb (*Papaver somniferum*). Dintre alcaloizii continuți în morfină, cei mai importanți din punct de vedere farmacologic sunt alcaloizii cu structură fenantrenică (morfina – prezentă în opiu în concentrație de 10% și codeina – în concentrație de 0,5%), precum și cei cu structură izochinolinică (papaverina în concentrație de 1%).

Morfina, cel mai important alcaloid din opiu și prototip al clasei opioidelor are multiple efecte farmacologice, dar în practica clinică este utilizată în principal pentru acțiunea sa **analgezică**. Acest efect este de intensitate foarte mare, fiind superior efectului celorlalte analgezice existente în prezent în practica medicală. Este interesată în principal durerea cronică, de durată, care este însoțită frecvent de o componentă emoțională puternică. Acționează mai ales asupra implicațiilor afective ale durerii, reducând starea de panică și anxietatea însoțitoare. În plus, morfina are un **efect anxiolitic** puternic alături de un **efect sedativ,** liniștitor, însoțit de o senzație de amețeală. Alături de acestea poate apărea și o stare de confuzie, cu caracter neplăcut, numită **disforie**. Prin utilizare repetată a morfinei, bolnavul începe să trăiască o stare specială de bine, cunoscută sub numele de **euforie**. Această stare deosebită, alături de alte acțiuni psihice considerate favorabile sau plăcute de către utilizatori (înlăturarea anxietății, creșterea capacității de imaginație etc.) imprimă o dorință imperioasă de a-și administra drogul în mod repetat. Această utilizare repetată, care în timp devine imperios necesară, stă la baza dependenței de morfină sau a toxicomaniei.

Datorită efectului analgezic foarte intens, morfina, precum și alți opioizi, sunt **indicați** în tratamentul durerilor puternice care nu au răspuns la alte mijloace terapeutice. Indicația principală a opiaceelor este durerea cronică, de **lungă durată**, a bolnavilor neoplazici. Analgezicele opioide sunt mai eficace asupra durerilor cronice, continue, supărătoare (așa-numite dureri tonice) decât asupra celor acute, intermitente (dureri fazice). Eficacitatea morfinei față de durerea tonică se datorează în special înlăturării componentei afective a acestei dureri și mai puțin ridicării pragului sensibilității dureroase. Deoarece sensibilitatea la durere scade odată cu vârsta, iar timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) al morfinei crește, analgezia provocată de morfină se intensifică odată cu înaintarea în vârstă.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste cazuri, este bine ca opioidul să se administreze pe cale orală în mod continuu și nu doar la nevoie. Există și alte modalități de administrare, cum ar fi pompele automate de perfuzie pentru administrare continuă de morfină, pe cale sistemică, injectabilă intravenos, sau local, în spațiul peridural. În afară de durerile neoplazice, morfina și alte opiacee se pot administra și în alte dureri cronice, refractare la tratamentele aplicate, cum ar fi cele din arteriopatiile cronice obliterante sau nevralgiile de cauză neurologică. În general, opioizii nu se utilizează în durerile reumatice, deoarece acestea răspund slab la acest tip de terapie și riscul de dependență este mare.

Cu toate că, în general, morfina și alte opiacee sunt indicate de elecție în durerile cronice, sunt situații în care acestea sunt de un real folos în unele **dureri acute, foarte intense**. Dintre acestea, sunt de menționat durerile postoperatorii, durerile posttraumatice (ex. în fracturi), cele din infarctul miocardic acut, din colici biliare sau renale.

În afară de acțiunea analgezică, morfina și substanțele opioide înrudite au și alte acțiuni farmacologice, unele favorabile, utile în practica terapeutică, iar altele nedorite.

Morfina și substanțele înrudite **deprimă respirația** într-o modalitate dependentă de doză, aceasta fiind una dintre cele mai importante reacții adverse toxice ale sale. În administrare acută, în doze mari, morfina **deprimă centrul respirator bulbar**, cu scăderea frecvenței respirațiilor până la oprirea acestora și moartea bolnavului. În același context, **deprimarea centrului bulbar al tusei** este responsabilă de **efectul antitusiv**, efect care apare la doze mai mici decât cele analgezice sau deprimante ale centrului respirator. Efectul antitusiv poate fi utilizat terapeutic, însă pentru această indicație se utilizează derivați ai morfinei al căror potențial de dependență este mai mic. La nivelul aparatului respirator, morfina micșorează secrețiile bronșice și determină bronhospasm, prin eliberare de histamină.

Morfina, la doze terapeutice, poate provoca **greață și vomă**, prin stimularea zonei chemoreceptoare declanșatoare a vomei din bulb. La doze mari, în schimb, are acțiune antivomitivă, prin deprimarea centrului vomei.

La nivelul **aparatului digestiv**, morfina scade contracțiile propulsive, contractă sfincterele, crescând tonusul intestinal și putând provoca spasme. Inhibă secrețiile gastrică, intestinală, biliară și pancreatică. Ca rezultat al acestor efecte, morfina și substanțele înrudite au **efect constipant**, utilizat terapeutic în tratamentul diareelor acute severe sau cronice.

La nivelul altor **mușchi netezi**, morfina are efect de creștere a tonusului acestora, determinând spasm ureteral și creșterea tonusului mușchiului detrusor vezical și al sfincterului vezical, cu îngreunarea micțiunii. La doze mari, morfina crește tonusul uterin.

La nivel **ocular**, morfina și majoritatea substanțelor opioide determină contracția pupilei, cu **mioză**, printr-o acțiune centrală asupra nervului oculomotor. Se pare că toleranța la efectul pupilo-constrictor al morfinei și al altor opioizi este foarte mică. De aceea, mioza se întâlnește chiar și la morfinomani.

La nivelul **aparatului cardiovascular**, efectele morfinei și ale altor agoniști sunt relativ slabe la doze analgezice. La doze mari, provoacă vasodilatație sistemică, cu **hipotensiune arterială** și colaps, precum și deprimarea cordului. Vasodilatația

Scanned with OKEN Scanner

cerebrală cauzată de hipercapnie (creșterea concentrației de CO_2 în sânge) poate determina **creșterea presiunii intracraniene**. De acest efect trebuie ținut cont la pacienții cu traumatisme craniocerebrale, la care deja există o creștere a presiunii LCR.

Acțiunea **histaminoeliberatoare** a morfinei poate cauza bronhospasm, vasodilatație sistemică, cu scăderea tensiunii arteriale, și vasodilatație cutanată, urmată de congestia pielii, prurit și fenomene urticariene.

În doze mari poate **deprima centrul termoreglator**, cu risc de hipotermie.

Reacțiile adverse ale morfinei și ale altor substanțe opioide sunt caracterizate, în ansamblu, prin manifestările din intoxicația acută și din cea cronică sau toxicomania.

În **intoxicația acută**, poate surveni decesul prin deprimarea puternică a centrului respirator.

Intoxicația cronică sau morfinomania provoacă o dependență care este încrucișată între diferitele substanțe opioide.

Toxicomania la opioide îmbracă mai multe aspecte legate de dependența psihică, dependența fizică, toleranță și psihotoxicitate. Deoarece provoacă toxicomanie, morfina și ceilalți opioizi sunt încadrați în clasa **substanțelor toxice - stupefiante**.

Dependența psihică reprezintă necesitatea imperioasă a consumatorului de a-și administra mereu drogul și este cauzată de efectele psihofarmacologice favorabile ale drogului.

Dependența fizică este semnalată prin apariția **sindromului de abstinență** la oprirea bruscă a administrării drogului, după un timp îndelungat de utilizare. Acest sindrom se declanșează rapid, la 48-72 ore de la oprirea administrării, este sever și chiar periculos prin manifestările sale, care sunt opuse celor determinate de drogul în sine. Sindromul de abstinență se tratează, de obicei, prin readministrarea drogului și, pentru ca acesta să nu apară, toxicomanii sunt obligați să și-l administreze cu regularitate. Administrarea de antagoniști competitivi ai morfinei (naloxona, nalorfina) precipită apariția sindromului de abstinență.

Toleranța se manifestă prin necesitatea administrării de doze din ce în ce mai mari din drogul respectiv pentru a obține efectele dorite. În cazul morfinei, este interesant că apare toleranță mai degrabă pentru efectele psihice, decât pentru acțiunea analgezică, ceea ce face să nu fie necesară creșterea dozelor în cazul durerilor cronice, neoplazice. În schimb, apare toleranță pentru reacțiile adverse, în speță pentru efectul deprimant respirator, ceea ce face ca toxicomanul să suporte doze foarte mari de morfină, de 100-500 de ori mai mari decât cele terapeutice, fără efecte toxice respiratorii. Însă, la oprirea administrării drogului pentru câteva zile, se reia sensibilitatea centrului respirator la morfină și dozele mari care anterior erau bine suportate pot omorî drogatul – este vorba despre așa-numitul „efect de supradoză".

Psihotoxicitatea constă în producerea unor fenomene psihice nedorite, cum ar fi euforia și creșterea exagerată a imaginației. Foarte importantă este modificarea valorilor morale, care face ca morfinomanul să comită acte antisociale pentru a-și procura drogul.

Tratamentul intoxicației acute cu morfină se face prin administrarea intravenoasă repetată de antagoniști opioizi cum ar fi **naloxona**, **naltrexona** și **nalorfina**.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de intoxicația acută cu morfină în caz de supradozare la morfinomani, acești antagoniști se pot utiliza și pentru combaterea deprimării respiratorii apărute după administrarea intraoperatorie de opioizi sau în timpul nașterii.

Tratamentul intoxicației cronice, respectiv a **morfinomaniei**, este mult mai dificil și nu face subiectul prezentei cărți. În general, se apelează la înlocuirea dependenței la morfină sau heroină cu cea la **metadonă**, care este tot un opioid, dar cu durată mai lungă de acțiune și care declanșează un sindrom de abstinență mult mai lent, mai bine suportat și mai puțin sever. În continuare, bolnavului i se administrează, pe cale orală, un antagonist opioid, cum ar fi **naltrexona**, care ar putea împiedica revenirea toxicomanului la morfinomanie.

La toxicomani pot apărea ***modificări și la nivelul cavității bucale***, caracterizate prin xerostomie, cu deteriorarea rapidă a danturii, însoțite de manifestări conexe, cum ar fi cheilita angulară, candidoza, leziuni erozive linguale și bruxism. În plus, prin supraadăugarea altor factori precipitanți (igienă bucală deficitară, fumat, consum de băuturi alcoolice) se dezvoltă boala periodontală manifestată prin periodontită sau gingivită necrozantă acută, asociată cu alte infecții cronice ale mucoasei bucale, cu disgeuzie (tulburări ale gustului), cu senzații de arsură bucală și tulburări masticatorii, care pot fi interpretate și în cadrul unor tulburări psihogene.

Mecanismul de acțiune al morfinei și al altor substanțe opioide la nivelul sistemului nervos central, precum și la nivelul unor situsuri periferice nu este complet înțeles. Efectele centrale ale opioizilor se datorează interacțiunii lor cu așa-numiții „receptori opioizi", care sunt receptori naturali ai unor peptide opioide endogene aparținând la patru familii: endomorfine, endorfine, enkefaline și dinorfine. Aceste peptide opioide reprezintă un mecanism fiziologic de protecție față de durere, prin deprimarea transmiterii informației asociate durerii și emoțiilor, cu blocarea eliberării și acțiunii unor neurotransmițători excitatori algogeni (în speță, substanța P).

Receptorii opioizi, pentru care au afinitate atât peptidele opioide endogene cât și substanțele opioide exogene, au fost clonați și astfel s-au descris trei tipuri: miu (μ), kappa (k) și delta (δ). Sunt omologi structural (aproximativ 65%) și conțin 7 segmente α–helicoidale transmembranare, fiind cuplați cu proteinele G. Acționarea lor determină inhibarea adenilatciclazei, cu scăderea AMPc. Are loc inhibarea fluxului de ioni de calciu și creșterea conductanței pentru ionii de potasiu, cu inhibarea eliberării neurotransmițătorului.

Morfina acționează agonist asupra tuturor acestor receptori, dar afinitatea maximă o are pentru receptorii μ din sistemul nervos central și periferic și mai mică pentru receptorii δ și k.

Acționarea receptorilor μ, pentru care au fost descrise două subtipuri, notate μ_1 și μ_2, este responsabilă de analgezie supraspinală, deprimare respiratorie, dependență fizică și euforie, mioză, sedare sau diferite acțiuni pe tractul gastrointestinal.

Acționarea receptorilor k, pentru care au fost descrise trei subtipuri, și anume k_1, k_2 și k_3, este responsabilă de analgezie spinală, deprimare respiratorie slabă, sedare, mioză, disforie și halucinații.

Acționarea receptorilor δ, pentru care au fost descrise două subtipuri notate δ_1 și δ_2, favorizează efectele acționării receptorilor μ și k, fiind implicați în analgezie, în principal prin mecanisme spinale, și în dependența la opioide (în cooperare cu receptorii μ).

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii σ (sigma), descriși inițial ca fiind receptori opioizi, sunt considerați în prezent ca receptori pentru fenciclidină, o substanță halucinogenă non-opioidă. Ei pot media efectele disforice și psihotomimetice (halucinații, delir) ale opioizilor și fenciclidinei.

Asupra sistemului opioid endogen acționează o serie de substanțe chimice, care au ca și cap de serie morfina. Unele acționează **agonist**, cum ar fi morfina, petidina și metadona, care sunt agoniști predominant pe receptorii μ, dar pot stimula și receptori k și δ, în special în condițiile creșterii dozajului. Alte substanțe acționează **antagonist** asupra tuturor receptorilor opioizi μ, k și δ (naloxona și naltrexona) sau doar asupra unora dintre aceștia. În sfârșit, există unele substanțe care acționează agonist asupra unor receptori opioizi și antagonist asupra altor receptori opioizi (ex. nalorfina si pentazocina sunt antagoniste μ și agoniste k). Aceste substanțe sunt cunoscute sub numele de **agoniști-antagoniști**.

Agoniștii receptorilor opioizi

Morfina este prima substanță opioidă descrisă și utilizată terapeutic. Acționează agonist pe toate tipurile de receptori opioizi, la doze uzuale pe receptorii μ și, la doze mari, și pe receptorii k și δ. Este utilizată, în principal, ca analgezic în durerile intense, care nu au răspuns la alte mijloace terapeutice. Este cel mai puternic analgezic cunoscut, fiind mai eficace în durerile cronice decât în cele acute. Alături de efectul analgezic, morfina are un efect tranchilizant, antianxios și sedativ, care potențează efectul de combatere a durerii și ajută instalarea somnului. Efectul analgezic este maxim la aproximativ o oră de la administrare și se menține aproximativ 4-6 ore. Se administrează mai frecvent prin injectare subcutanată, în doză unică de 10 mg. Se poate administra și pe cale orală, la intervale repetate de timp, pe termen lung, în tratamentul durerilor cronice. Există preparate orale de morfină cu absorbție controlată (preparate retard care se pot administra la intervale de 12 ore), precum și preparate galenice standardizate de opiu, cum ar fi pulberea de opiu, care conține 10% morfină, sau tinctura de opiu, care conține 1% morfină. Acestea din urmă se pot utiliza ca antidiareice. În durerile neoplazice cronice, morfina se poate administra continuu cu ajutorul pompelor automate de perfuzie, pe cale sistemică sau peridural.

Codeina (metilmorfina) este un alcaloid natural prezent în pulberea de opiu (0,5%). Are efect analgezic de intensitate moderată, asemănător cu cel al paracetamolului, dar care apare prin mecanism central, ca în cazul opioidelor. În plus, codeina are proprietăți antitusive marcate, fiind indicată în tratamentul tusei seci, spastice, iritative, în doze de 15-20 mg. De asemenea, încetinește tranzitul intestinal, fiind utilă în tratamentul unor sindroame diareice, în doze orale de 20 mg o dată.

Ca analgezic, se utilizează singură, dacă durerea nu este de cauză inflamatorie, în doze orale de 30-50 mg o dată. În cazul ***durerilor dentare***, care frecvent prezintă și un sindrom inflamator, codeina se asociază cu un analgezic/antiinflamator nesteroidian (paracetamol, aspirină, ibuprofen) în doze orale mai mici, de 10-30 mg o dată.

Principalul avantaj al codeinei față de morfină este acela că la doze uzuale și pe perioade scurte de utilizare nu determină practic dependență. Toleranța la efectul analgezic apare în timp și poate necesita creșterea gradată a dozajului.

Scanned with OKEN Scanner

Petidina (Mialgin) este un analgezic opioid complet sintetic, cu o structură intermediară între morfină și atropină. Are o potență analgezică de 8-10 ori mai mică decât a morfinei (doză pentru o dată de 80-100 mg i.m.) și are durată mai scurtă de acțiune (2-4 ore). Are efect analgezic similar ca intensitate cu cel al morfinei, efect sedativ, deprimant respirator etc. În plus, datorită asemănării structurale cu atropina, are efecte de tip parasimpatolitic, fiind mai puțin spastică, în special pe tractul biliar, nu are efect constipant, nu modifică contracțiile uterine în timpul travaliului și produce midriază. De aceea, este preferată morfinei în tratamentul colicilor sau în travaliu. Se poate administra parenteral și oral, dar dozele analgezice orale trebuie să fie de patru ori mai mari decât cele parenterale (aproximativ 300-400 mg o dată). Are potențial de a dezvolta dependență similar cu al morfinei.

Metadona (Sintalgon) este un agonist complet sintetic al tuturor receptorilor opioizi, cu o potență analgezică similară morfinei. Are efecte asemănătoare cu morfina, dar diferă din punct de vedere farmacocinetic. Are biodisponibilitate orală mai bună, fiind activă oral în doze echivalente cu cele injectabile, și are o durată mai lungă de acțiune (3-5 ore), care se prelungește după administrări repetate, prin acumulare în țesuturi.

Datorită timpului de înjumătățire lung, de 35 de ore, la întreruperea bruscă a administrării, sindromul de abstinență apare mai lent și este mai bine suportat. Datorită acestui fapt și a toleranței și dependenței încrucișate dintre metadonă și morfină sau heroină, toți agoniști ai receptorilor μ și k, metadona este utilizată în cura de dezintoxicare a morfinomanilor și heroinomanilor. Metadona este indicată, pe termen lung și pe cale orală, în programele de combatere a toxicomaniei la morfină și heroină.

Fentanylul și înruditele sale – **alfentanyl, sufentanyl și remifentanyl**, sunt agoniști selectivi ai receptorilor μ. Au o potență mult superioară morfinei (de 100 de ori pentru fentanyl și 1.000 de ori pentru sufentanyl). Datorită liposolubilității marcate, au un efect rapid și intens, în special după administrare i.v., dar de scurtă durată, prin redistribuire din SNC în țesutul adipos. Se utilizează ca anestezice i.v. în neuroleptanalgezie (în asociere cu droperidol) sau în anestezia echilibrată (în asociere cu protoxid de azot și un blocant neuromuscular), precum și în anestezia pentru procedeele operatorii realizate în ambulatoriu. Au avantajul unei acțiuni favorabile la nivel cardiovascular, pe parcursul intervențiilor din chirurgia cardiovasculară.

Pentru controlul analgeziei, **fentanylul** este condiționat sub două forme farmaceutice. Una este un plasture aderent pentru administrare transdermică, care asigură eliberarea continuă a medicamentului pe o perioadă de trei zile, cu un control bun al durerilor cronice și continue, neoplazice și o incidență scăzută a constipației și a greței. A doua formă de prezentare a fentanylului sunt comprimatele pentru supt, cu administrare la nivel sublingual, care pot fi utilizate în momentul apariției unei dureri acute, bruște, pe parcursul tratamentului cronic, transdermic.

Substanțele agoniste–antagoniste ale receptorilor opioizi

Termenul de agonist–antagonist al receptorilor opioizi se referă la faptul că astfel de substanțe se comportă agonist față de unii receptori și antagonist față de alții. Exemple în acest sens sunt **pentazocina (Fortral)** și **nalorfina**, care sunt agoniste ale receptorilor k și antagoniste ale receptorilor μ.

Scanned with OKEN Scanner

Pentazocina se utilizează în principal ca analgezic, având avantajul că prezintă un risc mic de dependență în comparație cu morfina, în special după administrarea orală, cu un sindrom de abstinență blând. În plus, deprimarea respirației este foarte slabă, fiind avantajoasă la pacienții cu afecțiuni respiratorii, în travaliu etc.

În administrare orală, are un efect analgezic moderat, comparativ cu al codeinei (50 mg de pentazocină echivalent cu 60 mg de codeină). În administrare parenterală, crește intensitatea analgeziei (50 mg de pentazocină echivalent cu 10 mg de morfină).

Dacă se administrează la persoane dependente de morfină sau de alți agoniști ai receptorilor μ, provoacă sindrom de abstinență prin blocarea receptorilor μ.

La doze terapeutice, pentazocina are efecte nervos centrale și pe tractul gastrointestinal similare cu ale altor substanțe opioide (amețeli, grețuri, sedare). În schimb, la doze mari, poate declanșa fenomene psihotice, cu disforie, halucinații, precum și deprimare respiratorie.

Nalorfina, datorită efectului predominant de antagonizare al receptorilor μ la doze uzuale, se utilizează în principal pentru combaterea deprimării respiratorii la cei cu intoxicație acută cu morfină, petidină, metadonă (agoniști ai receptorilor μ). Administrată la morfinomani sau la pacienți aflați în tratament cronic cu agoniști ai receptorilor μ declanșează un sindrom de abstinență.

Substanțele antagoniste ale receptorilor opioizi

Din această grupă fac parte **naloxona** și **naltrexona**, care blochează receptorii opioizi. De aceea, sunt utilizați în tratamentul intoxicației acute cu opioizi, fie la morfinomani, fie intraoperator sau la nou-născuți. Diferența dintre cele două substanțe constă în profilul farmacocinetic. **Naloxona** este activă doar parenteral, iar după administrarea parenterală are efect practic imediat și de durată scurtă (1-4 ore). **Naltrexona** este activă oral și are o durată lungă de acțiune, de peste 24 de ore, ceea ce o face utilă în cura de dezintoxicare a toxicomanilor, pentru a preveni revenirea la morfinomanie.

Alți opioizi

Tramadolul este o substanță utilizată ca un amestec racemic de doi enantiomeri (+) și (-) care au efecte diferite: unul (+) este un agonist slab al receptorilor μ și, în plus, inhibă recaptarea serotoninei, iar celălalt (-) inhibă recaptarea noradrenalinei. În plus, metabolitul său este un agonist potent al receptorilor k. Toate aceste proprietăți contribuie la acțiunea analgezică a tramadolului, care este de intensitate medie, comparabilă cu a codeinei. Este indicat pe cale orală sau parenterală în durerile moderate postoperatorii, și nu numai, și este bine tolerat, cu un risc mic de dependență.

Dextropropoxifenul este un compus de sinteză înrudit chimic cu metadona. Este util în tratamentul durerilor moderate, mai ales în administrare parenterală. Riscul de dependență este minim.

Loperamida (Imodium) este tot un opioid, dar se absoarbe puțin din tubul digestiv și nu străbate bariera hematoencefalică. Se utilizează doar pe cale orală, ca antidiareic. Riscul de dependență este nul.

Scanned with OKEN Scanner

În medicina dentară, substanțele opioide se utilizează în principal pentru combaterea durerii odontogene. Deoarece aceasta este de cele mai multe ori cauzată sau însoțită de inflamație, tratamentul se începe cu un AINS (aspirină, ibuprofen), iar opioidul se asociază când este necesar un control suplimentar al durerii. Se utilizează, în principal, combinații de codeină cu aspirină, paracetamol sau ibuprofen (sunt asocieri raționale, deoarece posedă un mecanism analgezic central și periferic). Tot pe cale orală sunt utilizate și alte substanțe opioide cu efect analgezic moderat, pentru tratamentul durerilor post-manevre stomatologice. În acest scop, este din ce în ce mai indicat în prezent tramadolul, dar pot fi utilizate și dextropropoxifenul sau pentazocina.

În situațiile în care se administrează un derivat opioid de către un medic dentist, acesta trebuie să țină cont de medicația de fond a pacientului sau de cea ocazionată de actul stomatologic. Astfel, este de reținut posibilitatea apariției unui efect supraaditiv de accentuare a deprimării SNC și a centrului respirator, în special prin coadministrarea opioizilor cu alte substanțe deprimante nervos central (fenotiazine, benzodiazepine, barbiturice, antidepresive triciclice). În plus, în asociere cu barbituricele și cu neurolepticele, poate apărea hipotensiune arterială ortostatică.

Administrarea anestezicelor locale alături de analgezice opioide pe cale parenterală, în scopul unui efect analgezic mai intens, este întâlnită frecvent în practică, deoarece nu prezintă riscuri semnificative.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

4. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID ȘI A FUNCȚIEI HORMONALE

Dr. Oana Andreia Coman

4.1. Histamina și antihistaminicele

Histamina este o amină biogenă care, la om, se găsește în cantitate mare în plămâni, piele și mucoasa gastrointestinală. Histamina este formată în special în mastocite și în leucocite bazofile, unde se găsește depozitată sub formă de granule. Cantități mai mici se formează și în alte celule: epidermice, din mucoasa gastrică, neuronale. Histamina poate fi și ingerată sau poate fi secretată de bacteriile intestinale, caz în care este rapid epurată.

După administrare orală, histamina este inactivată de flora intestinală și la primul pasaj hepatic, prin metabolizare rapidă, ceea ce explică și durata scurtă de acțiune.

Histamina are o multitudine de **funcții** asupra diverselor aparate și sisteme. Este un **stimulator** puternic al **secreției gastrice** de acid clorhidric și pepsină. Provoacă **bronhoconstricție**, mai evidentă la astmatici, care sunt sensibili la această acțiune. La nivel circulator, în doze mari, determină o **scădere marcată a tensiunii arteriale** prin vasodilatație, putând provoca o stare de șoc. Efectul se asociază cu o creștere a permeabilității capilare și o extravazare lichidiană cu edem. Prin injectare intradermică, provoacă durere, prurit și dezvoltă rapid o reacție vasculară caracteristică numită **„tripla reacție" a lui Lewis**, care se manifestă clinic drept o papulă urticariană, de dimensiuni mai mari sau mai mici, în funcție de reactivitatea individuală.

Histamina acționează pe niște receptori specifici de tip H_1 (stimularea lor provoacă bronhoconstricție și vasodilatație), H_2 (stimularea lor produce hipersecreție gastrică clorhidropeptică, vasodilatație și stimulare cardiacă) și H_3, care funcționează ca autoreceptori presinaptici cu funcție inhibitorie în sistemul nervos central și în periferie (la nivelul terminațiilor adrenergice). Recent au fost identificați receptorii H_4 care se află în principal pe mastocite, bazofile și eozinofile. Stimularea receptorilor H_4 de pe aceste celule determină chemotaxie, modificarea formei celulelor și stimularea moleculelor de adeziune celulară.

Histamina este unul dintre principalii mediatori chimici ai **reacțiilor alergice de tip I** sau **anafilactice,** alături de alți mediatori proinflamatori. Este eliberată rapid din mastocite prin reacția antigen-anticorp care are loc pe suprafața lor. Există și substanțe exogene (din afara organismului) care eliberează direct histamina, cum ar fi morfina, tubocurarina, unele proteine, polipeptide, enzime proteolitice, veninuri și endotoxine bacteriene.

Reacțiile alergice de tip I, mediate histaminic, pot fi combătute atât prin utilizarea de **antihistaminice, blocante ale receptorilor H_1,** cât și prin alte clase de medicamente, cum ar fi **glucocorticoizii** (a se vedea 4.3. „Hormonii corticosuprarenalieni"), **inhibitorii degranulării mastocitare** (a se vedea 12.1. „Medicația antiastmatică") sau antagoniștii fiziologici ai histaminei și ai altor autacoide, printre care locul primordial îl ocupă **adrenalina,** medicament esențial în tratamentul șocului anafilactic (a se vedea 2.2.1. „Simpatomimeticele") și al crizelor de astm bronșic (a se vedea 12.1. „Medicația antiastmatică").

Antihistaminicele pot fi grupate atât după cronologia sintezei lor, cât și după reacțiile adverse, în două generații. Toate antihistaminicele sunt active pe cale orală.

Antihistaminicele din prima generație traversează bariera hematoencefalică, ajungând în creier, fapt ce le conferă acțiuni sedative de intensități variabile, în funcție de medicament și de bolnav. Majoritatea au efecte anticolinergice (de tip atropinic) periferice și centrale, motiv pentru care trebuie recomandate cu prudență la pacienții cu glaucom, retenție urinară cauzată de un adenom de prostată, boli obstructive pulmonare cronice, precum și conducătorilor auto. La copii, în special sub vârsta de un an, din cauza efectului sedativ, pot apărea episoade de apnee în timpul somnului.

Prezența efectului sedativ poate fi utilă în indicarea acestor medicamente la bolnavii cu prurit intens, care asociază stări de neliniște și agitație, ca și pentru ușurarea instalării somnului. În general, medicamentele din această clasă au o durată de acțiune mai scurtă, motiv pentru care se administrează în 3-4 prize zilnice.

În stomatologie, unele dintre efectele antimuscarinice ale blocantelor H_1 clasice, cum ar fi reducerea secreției salivare sau bronșice, sau sedarea, sunt utilizate terapeutic ca premedicație în anestezia generală sau în procedurile de sedare profundă. Un alt beneficiu al acestor anti-H_1 este abilitatea lor de a reduce greața și voma postoperatorii sau din răul de mișcare. Deși acestor anti-H_1 li s-au descris și proprietăți anestezice locale, ele nu se utilizează de rutină pentru această indicație, ci doar în cazurile în care pacientul este alergic la anestezicele locale convenționale. În afară de aceste indicații, antihistaminicele de ambele generații, atât cele clasice, cât și cele moderne, se pot utiliza ca medicație adjuvantă în tratamentul reacțiilor anafilactice sistemice, al reacțiilor adverse de tip alergic de la nivelul mucoasei orale sau al edemului angioneurotic din regiunea orofacială.

Ca exemple, sunt de menționat printre antihistaminicele vechi, de primă generație – **clorfeniramina, dimetindenul (Fenistil), hidroxizina, ciproheptadina (Peritol), clemastina (Tavegyl), difenhidramina (Dramamină), prometazina (Romergan).**

Scanned with OKEN Scanner

Difenhidramina (Dramamină) este o etanolamină utilizată pentru efectele sale sedative, antiemetice, anticolinergice periferice, de reducere a secreției salivare, sau anestezice locale, în special în stomatologie. Se folosește difenhidramina hidroclorică 1% **(Benadryl),** ca anestezic în extracții dentare.

Prometazina (Romergan) este un derivat de fenotiazină cu efect antihistaminic de lungă durată (8-12 ore). Este și un neuroleptic moderat, fapt ce îi conferă proprietăți sedative, antivomitive, antitusive și anticolinergice (atropinice), anestezice locale și analgezice. Se poate administra sub formă de suspensie la copiii între 1 și 10 ani, sub formă de comprimate între 1 și 2 doze zilnice, precum și injectabil, în urgențe de tip anafilactic.

Antihistaminicele mai noi, de **generația a doua**, au avantajul că nu determină, la majoritatea pacienților, efecte sedative și nici anticolinergice și au efect de lungă durată, putându-se administra în priză unică zilnică. Din aceste considerente, ele sunt des folosite în prezent, înlocuindu-le practic pe cele clasice, care rămân rezervate cazurilor în care, seara, se urmărește un efect sedativ, calmant. Dintre cele mai utilizate medicamente, sunt de menționat **cetirizina (Zyrtec), levocetirizina (Xyzal), fexofenadina (Telfast), loratadina (Claritina), desloratadina (Aerius), rupatadina (Tamalis), bilastina (Borenar).**

În condiții clinice, antihistaminicele sunt **eficace** într-o serie de afecțiuni alergice, în special de tip I, acute sau cronice. Au beneficiu simptomatic și paliativ. Se pot utiliza în urticaria acută sau cronică, în rinite, conjunctivite, în prurit idiopatic, în diverse angioedeme (laringian, edem Quincke) în asociere frecvent cu alte medicamente. Majoritatea sunt contraindicate la gravide și la femeile care alăptează, unele putându-se utiliza în cazuri selecționate (loratadina, cetirizina).

Antihistaminicele au efecte adverse diferite, în funcție de tipul lor, respectiv de proprietatea de a traversa sau nu bariera hematoencefalică și de a determina sau nu efecte nervos centrale.

La doze terapeutice, antihistaminicele de primă generație, care traversează bariera hematoencefalică, au în principal efecte deprimante pe sistemul nervos central, manifestate prin somnolență, scăderea atenției și a coordonării motorii. Cele mai sedative sunt derivatele fenotiazinice (prometazina), piperazinice (hidroxizina) și etanolaminice (difenhidramina, clemastina). Sedarea este neplăcută, mai ales pe timpul zilei la pacienții activi, precum și la conducătorii auto, motiv pentru care aceste medicamente se pot administra la acești pacienți doar seara, la culcare. În timpul zilei, sunt indicate anti-H_1 de a doua generație, care nu străbat bariera hematoencefalică, neavând efecte deprimante pe SNC.

Din cauza proprietăților sedative, anti-H_1 potențează efectele deprimante nervos centrale ale altor medicamente administrate concomitent (barbiturice, benzodiazepine, analgezice opioide, anestezice generale, alcool). În utilizare prelungită, efectul sedativ al anti-H_1 clasice se diminuează din cauza apariției toleranței. Totuși, nu sunt reduse efectele anti-H_1 periferice favorabile ale acestor substanțe.

Antihistaminicele de primă generație au și efecte de tip anticolinergic, dependente de doză, manifestate prin xerostomie, palpitații și tahicardie, retenție urinară, constipație, creșterea presiunii intraoculare, tulburări de vedere, tremor, iritabilitate și, uneori, insomnie.

Antihistaminicele de a doua generație nu au efecte antimuscarinice, fiind astfel mai bine tolerate, putând fi utilizate și de către pacienții cu glaucom, adenom de

Scanned with OKEN Scanner

prostată sau tulburări cardiace. Totuși, unele dintre aceste medicamente, cum ar fi astemizolul și terfenadina, pot provoca aritmii, uneori fatale, de tip torsada vârfurilor. Din acest motiv, ele au fost retrase din uz în SUA.

4.2. Influențarea farmacologică a sistemului serotoninergic

Serotonina sau **5-hidroxitriptamina (5-HT)** este o amină derivată din triptofan. Inițial, i s-au atribuit proprietăți proagregante plachetare, precum și vasoconstrictoare, motiv pentru care a fost denumită serotonină. Ulterior, s-a izolat și din mucoasa intestinală, unde are rol stimulant al musculaturii netede de la acest nivel, cu creșterea peristaltismului intestinal. Eliberarea în exces de serotonină de la nivelul celulelor enterocromafine, în cadrul sindromului carcinoid, este responsabilă de manifestările clinice ale acestuia: colici abdominale cu diaree, vasodilatație și edeme, bronhospasm. În plus, serotonina este un neurotransmițător la nivelul sinapselor din SNC, unde exercită efecte multiple pe receptorii specifici.

Serotonina este implicată în numeroase funcții controlate la nivel nervos central, cum ar fi unele procese mintale și afective (legate de comportament, depresie, anxietate), în termoreglare, în producerea somnului, în percepția durerii, în declanșarea atacului de migrenă, în actul vomei, în reglarea apetitului sau în controlul și reglarea tensiunii arteriale.

Această complexitate a funcțiilor atribuite serotoninei se datorează acțiunii sale pe o multitudine de receptori specifici, din care s-au descris 7 tipuri, notați $5HT_1$-$5HT_7$, și multiple subtipuri ale acestora. Șase dintre aceste tipuri sunt receptori în serpentină, cuplați cu proteinele G, și unul ($5\text{-}HT_3$) este un canal ionic pentru Na^+ și K^+.

Influențarea farmacologică a receptorilor serotoninergici este în plină dezvoltare, ținând cont de multitudinea funcțiilor acestora. În acest sens, există deja în uz clinic agoniști și antagoniști selectivi pentru diferite subtipuri de receptori.

Din clasa agoniștilor face parte **buspirona,** agonist parțial al receptorilor $5\text{-}HT_{1A}$, utilizată ca anxiolitic, fără a avea efectele sedative caracteristice acestei clase de medicamente.

Unii agoniști ai receptorilor $5\text{-}HT_{2C}$ pot fi utilizați ca anorexigeni.

Agoniștii receptorilor $5\text{-}HT_{1D/1B}$, cum ar fi **sumatriptanul**, sunt utilizați aproape exclusiv în tratamentul crizelor migrenoase. Alți agoniști serotoninergici sunt **cisaprida** și **tegaserod**, care stimulează receptorii $5\text{-}HT_4$ și pot fi utili în tratamentul sindromului de colon iritabil asociat cu încetinirea tranzitului intestinal.

Tot din categoria stimulantelor sistemului serotoninergic fac parte antidepresivele inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (ISRS), cum ar fi **fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul etc.**

Scanned with OKEN Scanner

Alți compuși care acționează în domeniul serotoninergic sunt **alcaloizii de ergot** produși de *Claviceps purpurea*, o ciupercă ce parazitează celulele și în special secara (secara cornută). Acești alcaloizi acționează pe receptori α-adrenergici, dopaminergici și serotoninergici și sunt indicați în diferite afecțiuni vasculare ale SNC. **Metisergida** este un agonist serotoninergic parțial, are acțiune vasoconstrictoare în teritoriul carotidian și este indicată pentru profilaxia și tratamentul crizelor migrenoase. **Ergotamina** este un agonist parțial al receptorilor 5-HT_2 și un agonist α-adrenergic, având efecte vasoconstrictoare în SNC, cu rol în tratamentul crizelor migrenoase.

Dintre antagoniștii receptorilor serotoninici sunt de menționat **ciproheptadina**, care blochează receptorii 5-HT_2, dar și receptorii histaminergici H_1, fiind utilă ca antialergic și în profilaxia migrenelor.

Ketanserina blochează receptorii 5-HT_2 din mușchii netezi vasculari și din plachete, având acțiune vasodilatatoare și antiagregantă plachetară.

Ondansetronul este un antagonist al receptorilor 5-HT_3 și este folosit ca antiemetic pentru prevenirea și tratarea vomei cauzate de chimioterapia anticanceroasă.

4.3. Hormonii corticosuprarenalieni

Glanda suprarenală sintetizează diverse grupe de hormoni esențiali în controlul metabolismului, în reglarea hidroelectrolitică și în modularea răspunsului organismului la stress. Partea medulară a glandei secretă catecolamine (adrenalina și noradrenalina) în condițiile unui stimul simpatic (a se vedea 2.2.1. „Simpatomimeticele"). Partea corticală a glandei secretă numeroase substanțe derivate din colesterol, cunoscute sub denumirea de hormoni corticosteroizi. Glanda corticosuprarenală (CSR) conține trei compartimente distincte histologic și funcțional: *zona glomerulosa*, unde se secretă aldosteronul, hormonul mineralocorticoid, *zona fasciculata*, unde se secretă în principal hormonii glucocorticoizi, reprezentați de cortizol, și *zona reticularis*, unde se secretă androgenii. Secreția corticosuprarenalei este controlată de hipofiza anterioară prin corticotropină sau ACTH, care la rândul său este controlată de hipotalamus (HT) prin hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH). Stimulul principal al activității CSR este stresul fizic sau psihologic, care crește secreția de cortizol atât direct prin mecanisme nervos centrale (stimularea HT), cât și indirect prin activarea sistemului imun, cu producerea de citokine (IL-1, IL-2, IL-6 și TNF-α).

4.3.1. Glucocorticoizii

Glucocorticoizii sunt hormoni secretați în zona fasciculată a glandei corticosuprarenale și pot fi naturali sau analogi de sinteză. Hormonii naturali sunt **hidrocortizonul** sau **cortizolul și cortizonul**, care este un metabolit hepatic al hidrocortizonului.

Scanned with OKEN Scanner

Glucocorticoizii au **acțiuni** multiple, prin influențarea funcției majorității celulelor din organism. Ei acționează fie direct pe celule, fie prin influențarea unor mecanisme homeostatice. Efectele lor sunt dependente de doză, în terapie utilizându-se, în general, doze mai mari decât cele fiziologice. Au și efecte așa-zis „permisive", cum ar fi cel de menținere a reactivității vaselor și bronhiilor la catecolamine. În absența lor, multe funcții ale organelor corpului devin insuficiente.

Principalele lor **efecte fiziologice** sunt cele **metabolice**, glucocorticoizii fiind esențiali pentru menținerea homeostaziei în condiții de criză. Ei influențează în primul rând metabolismul glucidic, având efect **hiperglicemiant**, cu asigurarea necesarului de glucoză. Stimulează gluconeogeneza din aminoacizi și glicogenogeneza hepatică și musculară. Cresc reactiv secreția de insulină (ca răspuns la hiperglicemie), dar inhibă utilizarea glucozei de către celulele musculare.

Favorizează **lipoliza** cu stimularea desfacerii trigliceridelor din țesutul adipos și eliberarea acizilor grași în circulație. Au efect lipogen prin favorizarea depunerii de grăsimi și redistribuirea caracteristică a țesutului adipos, predominant faciotroncular.

Glucocorticoizii cresc catabolismul proteic în mușchi, oase, piele, țesut conjunctiv și limfatic, și inhibă creșterea la copii. Stimulează sinteza proteică hepatică.

Hormonul natural, **hidrocortizonul**, are și efecte de **tip mineralocorticoid**, determinând retenție hidrosalină și excreție urinară crescută de ioni de potasiu și hidrogen.

Totuși, glucocorticoizii nu sunt utilizați clinic pentru aceste efecte metabolice, care în general cauzează multiple reacții adverse. Ei sunt folosiți terapeutic în principal pentru efectele antiinflamatorii, antialergice și limfolitice.

Glucocorticoizii au **efecte antiinflamatorii** intense, fiind activi în toate fazele inflamației: exsudativă, necrotică și proliferativă, precum și indiferent de stimulul provocator al inflamației: fizic, chimic, biologic (infecții, reacții imunoalergice). Se concentrează în țesutul inflamat și au efecte favorabile multiple: stabilizează capilarele, scăzându-le permeabilitatea, inhibă migrarea leucocitelor spre locul inflamației, precum și capacitatea lor de fagocitoză, scad funcțiile macrofagelor cu scăderea producției de TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*, factor de necroză tumorală alfa), de IL-1 (interleukina-1) și de IF-γ (interferon gama). Întârzie procesul de regenerare din fazele târzii ale inflamației, cu scăderea funcției și a numărului fibroblaștilor și cu perturbarea formării colagenului.

Proprietățile **antialergice** marcate ale glucocorticoizilor se datorează atât efectului imunosupresiv, cât și antiinflamator. Aceștia inhibă atât reacțiile de tip anafilactic, cât și pe cele prin complexe imune circulante sau de tip întârziat (ex. rejetul grefelor). Deprimă predominant imunitatea mediată celular, prin inhibarea eliberării de către limfocitele T activate a interleukinei 2 și de către monocitele activate a interleukinei 1 și a TNF. La doze mari, pot scădea și producția de anticorpi, diminuând și imunitatea umorală.

Proprietățile limfolitice apar prin scăderea sintezei proteice în celulele limfatice, cu inducerea unui tablou sangvin periferic caracteristic: limfopenie trecătoare, din cauza redistribuirii limfocitelor din sângele periferic spre țesutul limfoid, scăderea numărului monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor, leucocitoză cu neutrofilie,

Scanned with OKEN Scanner

creșterea numărului hematiilor, a trombocitelor și a concentrației hemoglobinei. Glucocorticoizii prelungesc durata de viață a hematiilor.

Glucocorticoizii **acționează** la nivelul unor receptori specifici, care aparțin superfamiliei **receptorilor nucleari** (a se vedea 1.2. „Farmacodinamia generală"). Acești receptori sunt intracitoplasmatici și se află într-o stare inactivă prin legarea de două proteine de șoc termic (HSP 70 și HSP 90) și de o imunofilină. Legarea hormonului natural sau a unui analog sintetic schimbă conformația receptorului, cu desfacerea sa de pe proteinele asociate. Complexul hormon-receptor migrează în nucleu și se fixează pe anumite elemente responsive la glucocorticoizi (GRE – *glucocorticoid responsive elements*) din structura ADN-ului, cu reglarea transcripției genice și formarea de ARN mesager. Expresia genică este reglată pozitiv sau negativ și, astfel, se realizează activitatea complexă și caracteristică a glucocorticoizilor de modificare a sintezei proteice. ***Lipocortina*** este un exemplu de proteină sintetizată sub acțiunea glucocorticoizilor și are proprietăți antiinflamatorii prin ***blocarea fosfolipazei*** A_2, cu împiedicarea formării de eicosanoide (prostaglandine, leucotriene și PAF – *platelet activating factor*, factorul activator plachetar) din acidul arahidonic. Ca urmare a complexității mecanismului lor de acțiune, glucocorticoizii au un efect ce se instalează lent, în medie după 2-3 ore de la administrare.

Indicațiile terapeutice ale glucocorticoizilor sunt multiple. Hormonii naturali, în speță **hidrocortizonul**, se pot folosi ca medicație de substituție în insuficiența corticosuprarenală cronică (boala Addison) sau acută, în asociere sau nu cu un mineralocorticoid.

Pe scară largă, glucocorticoizii sunt utilizați terapeutic pentru **efectul** lor **antiinflamator** în boli inflamatorii sau autoimune, în care răspunsul inadecvat al gazdei este cauza manifestărilor bolii. În general, beneficiul lor este simptomatic și paliativ. Aceștia nu vindecă, ci atenuează reacțiile gazdei la agentul cauzal, cu prevenirea și încetinirea evoluțiilor nefavorabile, în special a complicațiilor fibrotice. Sunt indicați în boli reumatice severe, boli hepatice severe, forme grave de ileită și colită ulceroasă, glomerulonefrita rapid progresivă sau sindromul nefrotic.

Glucocorticoizii sunt eficace în toate tipurile de **șoc circulator,** în doze mari, injectate intravenos precoce, putând scădea mortalitatea.

Medicația cortizonică este foarte utilă în tratamentul unor **reacții alergice grave**, cum ar fi șocul anafilactic, starea de rău astmatic și formele severe de astm rezistente la beta-mimetice (a se vedea 12.1. „Medicația antiastmatică"), dermatozele alergice grave, rinita alergică sezonieră severă cu edem marcat al mucoasei nazale, reacțiile alergice grave la medicamente, anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică idiopatică.

În medicina dentară, glucocorticoizii au indicații limitate. Ca și în medicina generală, sunt utilizați pentru a reduce semnele și simptomele reacțiilor inflamatorii nedorite. Astfel, sunt indicați în tratamentul următoarelor condiții patologice:

- Ulcerații orale de diverse cauze: post-traumatice, stomatite aftoase recurente, lichen plan eroziv, eritem polimorf, pemfigus vulgar, gingivită și stomatită angulară (cheilită). Deși au efect favorabil asupra semnelor și simptomelor locale, glucocorticoizii nu influențează patogenia leziunilor ulcerative ale mucoasei orale. Beneficiul glucocorticoizilor aplicați local este mai mare când perioada

Scanned with OKEN Scanner

de contact cu țesutul afectat este maximă. La nivelul cavității bucale, retenția la locul aplicării este dificilă. O soluție ar fi condiționarea substanței într-o pastă care aderă la mucoasă și rezistă la dizolvare. Un astfel de vehicul este carboximetilceluloza într-o bază de rășină de polietilenă și de ulei mineral, vehicul numit **Orabase**. Acest vehicul se poate utiliza ca atare sau împreună cu o substanță activă, în speță cu un glucocorticoid.

- Hipersensibilitate pulpară de cauze diverse, în special inflamatorii sau post-traumatice;
- Afecțiuni diverse ale articulației temporo-mandibulare, care au fost refractare la terapia convențională, pot fi tratate prin injectarea intraarticulară de glucocorticoizi;
- Sechele post-intervenții chirurgicale în sfera dentară cum ar fi edemul sau trismus-ul.

Trebuie subliniat că în toate situațiile menționate anterior se utilizează glucocorticoizi activi ca atare (ex. triamcinolon acetonid 0,1%), care nu au nevoie de un proces de activare la nivel hepatic, așa cum necesită spre exemplu prednisonul.

Una dintre indicațiile importante ale glucocorticoizilor, atât în medicina generală, cât și în cea dentară sunt reacțiile alergice, acute sau cronice. Alături de antihistaminicele anti-H_1 (a se vedea 4.1. „Histamina și antihistaminicele"), glucocorticoizii sistemici sunt utili mai ales în reacțiile alergice severe, amenințătoare de viață, cum ar fi edemul angioneurotic sau șocul anafilactic. În paralel cu adrenalina, care este medicația de elecție, dozele mari de glucocorticoizi, în special hidrocortizonul, au efecte benefice prin reducerea bronhospasmului și a edemului laringian. În aceste situații, glucocorticoizii, deși au un efect care se instalează mai lent decât cel al adrenalinei, au un beneficiu suplimentar prin creșterea atât a intensității, cât și a duratei efectelor vasculare, cardiace și bronșice ale adrenalinei.

În paralel cu aceste multiple indicații terapeutice, glucocorticoizii prezintă o serie de **reacții adverse** datorate pe de o parte acțiunilor metabolice și tisulare, cât și, pe de altă parte, efectului de deprimare a funcției corticosuprarenalei și a riscului de dezvoltare a corticodependenței. Glucocorticoizii pot provoca **„hipercorticism exogen"**, cu instalarea unui sindrom Cushing iatrogen cu caracteristici clinice bine definite: obezitate facio-tronculară, hirsutism, acnee, insomnie, creșterea apetitului, osteoporoză, oboseală musculară, retenție hidrosalină și hipertensiune arterială. În general, aceste fenomene apar după tratamente de minim două săptămâni cu doze relativ mari, când reactivitatea particulară este mare, iar efectele diferă în funcție de tipul de substanțe administrate. Prin frenarea centrilor hipotalamo-hipofizari, medicația cortizonică determină o insuficiență funcțională a glandei corticosuprarenale, până la atrofia ei, cu fenomene de **„hipocorticism endogen"**. Aceste fenomene pot apărea chiar din primele zile de tratament cu doze mari și dispar lent. Din această cauză, oprirea unei terapii de lungă durată se face lent, cu scăderea progresivă a dozei, atât pentru prevenirea fenomenelor de insuficiență corticosuprarenală, cât și pentru profilaxia riscului de recidivă a afecțiunii de fond. De asemenea, administrarea preparatului se face într-o singură doză zilnică, după micul dejun, ceea ce asigură respectarea ciclului fiziologic diurn de secreție a hidrocortizonului natural.

Așa cum s-a arătat și anterior, terapia glucocorticoidă este indicată în afecțiuni grave, unele amenințătoare de viață, în care riscurile tratamentului nu depășesc

Scanned with OKEN Scanner

riscurile bolii în sine. Totuși, în multe situații în care este nevoie de un tratament de lungă durată, apar frecvent multiple **reacții adverse**, unele deosebit de grave și cu consecințe pe termen lung. Rezistența organismului la infecții scade prin efectul imunosupresiv general al glucocorticoizilor. Este favorizată apariția **ulcerelor gastrice** și **duodenale** prin creșterea secreției gastrice de acid clorhidric și scăderea secreției de mucus. Aceste fenomene sunt cu atât mai grave la bolnavii reumatici, care primesc în plus și alte antiinflamatorii, cu efect ulcerogen propriu. Provoacă **osteoporoză** prin creșterea procesului de catabolizare a matricei proteice osteoide și prin scăderea nivelului plasmatic al calciului. Din această cauză, bolnavii pot suferi **fracturi spontane**, mai ales pe oasele trabeculare (coaste, vertebre). La copii, **întârzie creșterea** și **maturarea osoasă**. Pot provoca o așa numită „**miopatie cortizonică**" cu atrofia masei musculare, mai ales la coapse, și slăbiciune musculară extremă. La nivelul pielii, apar fenomene atrofice, striuri, vergeturi, telangiectazii, purpură. Pot provoca **diabet steroidian** și activa un diabet latent. De aceea trebuie monitorizată glicemia în timpul tratamentului cronic. Favorizează retenția hidrosalină cu **creșterea tensiunii arteriale** și apariția de **edeme**, în special pentru preparatele de tip hidrocortizon. Stimulează sistemul nervos central și determină fenomene de **excitație centrală**, cu **insomnie** și chiar tulburări nevrotice și **psihotice**.

În practica clinică, se utilizează numeroși glucocorticoizi, condiționați pentru administrare parenterală, orală sau locală. Aceștia includ hormonul natural – hidrocortizonul și hormoni sintetici obținuți prin modificarea structurii acestuia.

În general, glucocorticoizii se împart în **trei categorii mari**, după mai multe criterii legate de unitatea de doză, care caracterizează potența, de durata acțiunii, precum și de raportul dintre efectul antiinflamator și cel de retenție hidrosalină. (Tabelul 4.1).

În **prima grupă**, sunt cuprinși **hormonii naturali**, în speță **hidrocortizonul și cortizonul,** care au o potență mică, având o unitate de doză relativ mare (25 mg) și o durată scurtă a acțiunii (aprox. 12 ore). Au avantajul că efectul se instalează relativ repede, fiind maxim la trei ore de la administrare. Au o acțiune de retenție hidrosalină relativ mare, motiv pentru care se folosesc în terapia de substituție a insuficienței corticosuprarenale și în urgențe, cum ar fi toate stările de șoc anafilactic, șoc colaps sau rău astmatic. Există sub formă de soluții, ca de exemplu **hidrocortizonul hemisuccinat**, care se administrează intravenos în urgențe, sau **hidrocortizonul sodiusuccinat,** care se poate da și intramuscular. Există și sub formă de suspensii (**hidrocortizonul acetat**) care se absorb lent de la locul injectării, fiind utilizate în aplicații locale (infiltrații intraarticulare, submucoase, topice cutanate sau colire).

În a doua grupă, sunt cuprinși compuși de sinteză, în speță **prednisonul, prednisolonul, metilprednisolonul** și **triamcinolona**, care au o potență mai mare, cu o unitate de doză de 4-5 mg și o durată intermediară de acțiune (timp de înjumătățire de 18-36 ore). Au un efect antiinflamator marcat și un efect de retenție hidrosalină foarte slab. Reprezentantul principal al grupei este **prednisonul (Δ1-cortizonul)**, care este inactiv ca atare și se activează în ficat în **prednisolon**. Deoarece nu este activ ca atare, prednisonul nu se administrează în aplicații topice. **Metilprednisolonul (medrol)** este asemănător prednisonului și prednisolonului, putându-se administra sub formă de comprimate pe cale orală, sub formă de suspensie pe cale intramusculară (metilprednisolon acetat) și ca soluție pe cale intravenoasă. În general, suspensiile

Scanned with OKEN Scanner

administrate intramuscular formează un depozit la locul injectării, din care substanța activă se eliberează lent, menținând concentrații serice constante pe perioade mai lungi de timp, între 1 și 4 săptămâni. Glucocorticoizii din această grupă sunt **cel mai des folosiți în practica clinică**, mai ales în terapia de durată a afecțiunilor inflamatorii și imunoalergice. **Triamcinolonul acetonid** 0,1% este prezent în compoziția unor produse de tip **Orabase** sau **paste dentare**, utilizate în tratamentul leziunilor inflamatorii și al ulcerațiilor de la nivelul cavității bucale. Triamcinolonul acetonid, sub formă de suspensie apoasă, se poate injecta intraarticular sau intramuscular.

În a treia grupă, sunt cuprinși compuși de sinteză cu o potență foarte mare (unitate de doză de 0,75 mg), cu un efect antiinflamator marcat, fiind practic lipsiți de acțiuni de tip mineralocorticoid, de retenție hidrosalină. Din cauza unei durate foarte lungi de acțiune (timp de înjumătățire de 36-72 de ore) nu sunt avantajoși în tratamentele de lungă durată, deoarece inhibă marcat funcția corticosuprarenalei. Principalii reprezentanți ai grupei sunt **dexametazona** și **betametazona (Diprophos)**, care se administrează injectabil sub formă de soluții sau suspensii apoase, ultimile sub formă de infiltrații intraarticulare.

Tabel 4.1. Clasificarea farmacologică a principalelor clase de glucocorticoizi utilizați ca medicamente

Grupă farmacologică	Denumire	Potență	Activitate – potență relativă			
		Doze echivalente (mg, oral)	Efect antiinflamator	Efect de retenție hidro-salină	Durata efectului	Timp de înjumătățire
I		Potență mică				
	CORTIZON	25	0,8	0,8	scurtă	8-12 ore
	HDROCORTIZON (CORTIZOL)	20	1	1	scurtă	8-12 ore
II		Potență medie				
	PREDNISON	5	4	0,8	intermediară	12-36 ore
	PREDNISOLON	5	4	0,8		
	METIL-PREDNISOLON	4	5	0,5	intermediară	12-36 ore
	TRIAMCINOLON	4	5	0		
III		Potență mare				
	DEXAMETAZONĂ BETAMETAZONĂ	0,75	30	0	lungă	36-54 ore

4.3.2. ACTH-ul

ACTH-ul sau **corticotropina** este un hormon polipeptidic secretat de hipofiza anterioară. Corticotropina stimulează secreția de hidrocortizon, aldosteron și steroizi androgeni de către corticosuprarenală (CSR).

În terapie, are efecte și indicații similare cu cele ale glucocorticoizilor naturali, în speță ale hidrocortizonului, prin intermediul căruia acționează. Eficacitatea și intensitatea acțiunii corticotropinei sunt dependente de capacitatea secretorie a CSR. Este activă doar parenteral.

În tratament prelungit, corticotropina poate provoca inhibarea sistemului hipotalamo-hipofizar, dar nu determină insuficiență CSR, decât în cazul întreruperii bruște a administrării. Poate da reacții alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Tetracosactidul (Cortrosyn) este o polipeptidă de sinteză care cuprinde secvența primilor 24 aminoacizi din structura corticotropinei naturale, secvență peptidică responsabilă de efectul corticostimulant. Se folosește ca acetat, sub formă de soluții injectabile intramuscular sau intravenos, și există și preparate retard sub formă de suspensii injectabile intramuscular. Are indicații similare cu ACTH-ul natural, dar prezintă un risc mai mic de reacții alergice decât acesta.

4.3.3. Mineralocorticoizii

Mineralocorticoizii sunt hormoni secretați de glanda CSR, zona glomerulară, care acționează în principal asupra metabolismului mineral, stimulând reabsorbția activă a ionilor de sodiu și secreția concomitentă a ionilor de potasiu și hidrogen la nivelul tubului contort distal și a tubului colector. Apare retenție salină și concomitent hidrică, cu creșterea tensiunii arteriale, asociată cu hipokaliemie. În afara acțiunii renale, **aldosteronul** provoacă vasoconstricție și remodelare miocardică, efecte considerate nedorite.

4.4. Insulina, antidiabeticele orale, glucagonul

4.4.1. Insulina și glucagonul

Insulina și glucagonul sunt hormoni polipeptidici secretați de celulele beta, respectiv alfa ale insulelor Langerhans din pancreasul endocrin. Aceștia sunt implicați în menținerea homeostaziei glucidice.

Secreția de insulină este stimulată, în primul rând, de creșterea glicemiei, fiind maximă postprandial. În afară de glucoză, și alte substanțe cresc secreția de insulină. Dintre acestea, sunt de menționat unii hormoni, cum ar fi glucagonul, hormonul de creștere, hormoni ai tractului gastrointestinal (incretine), corticotropina, adrenalina (prin stimularea receptorilor $beta_2$-adrenergici), precum și aminoacizii, grăsimile și corpii cetonici.

Insulina are efecte metabolice rapide și de scurtă durată prin acțiune pe trei organe țintă importante: ficatul, mușchii și țesutul adipos. Aceste acțiuni metabolice au implicații atât pe metabolismul glucidic, cât și pe cel lipidic și proteic:

- favorizează utilizarea tisulară a glucozei prin stimularea pătrunderii sale în celula musculară și în adipocite;
- crește depozitele de glicogen prin favorizarea transformării glucozei în glicogen (glicogenogeneză) și micșorarea glicogenolizei hepatice;
- crește anabolismul lipidic (lipogeneză), cu favorizarea sintezei trigliceridelor și micșorarea lipolizei;
- favorizează sinteza proteică musculară și scade catabolismul proteic din ficat.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de aceste efecte metabolice, insulina are și acțiuni pe termen lung prin reglarea transcripției genice, stimularea proliferării și diferențierii celulare (este un factor de creștere celulară) și scăderea apoptozei celulare.

Diabetul zaharat constă dintr-un grup de sindroame care au în comun hiperglicemia. Aceasta este cauzată fie de un deficit insulinic, fie de o rezistență la insulină, prin scăderea răspunsului celulelor periferice la insulină. Diabetul zaharat este de două tipuri, și anume de tip 1 – insulino-dependent, caracterizat printr-o incapacitate secretorie a pancreasului, și de tip 2 – non-insulino-dependent, în care apare doar un deficit minor al hormonului, dar cu un răspuns periferic inadecvat la insulină.

Diabetul zaharat este o afecțiune cronică, incurabilă, a cărei incidență este în continuă creștere. Gravitatea sa constă în apariția unor complicații severe, cum ar fi neuropatiile, microangiopatiile și boala macrovasculară. În acest sens, diabetul determină multiple ***patologii la nivelul cavității bucale***. Crește incidența și severitatea cariilor dentare prin apariția unor factori predispozanți: scăderea secreției salivare și creșterea concentrației de glucoză în saliva parotidiană. Apar mai frecvent și sunt mai grave infecțiile bucale și gingivale, cum ar fi candidozele, gingivitele, boala periodontală și abcesele periapicale, deoarece capacitatea de apărare antibacteriană este scăzută. În plus, rănile se vindecă mai greu. Din cauza neuropatiei pot apărea parestezii orale, sindrom de gură arsă și pierderi ale sensibilității gustative, cu afectarea gustului pentru dulce.

În cabinetul de stomatologie, pacientul diabetic poate face o criză de hipoglicemie manifestată prin slăbiciune, paloare, transpirații reci, tahicardie și senzație de foame, simptome ce se pot agrava și genera tulburări ale cunoștinței și orientării spațiale. În acest sens, ideală tratarea pacienților diabetici în cursul dimineții, când riscul hipoglicemic de stres este mai mic.

Din cauza susceptibilității mai mari la infecții a pacienților diabetici, după intervenții stomatologice și chirurgicale mai complexe este necesară profilaxie sau chiar terapie antibacteriană.

Insulina este utilizată obligatoriu în tratamentul diabetului zaharat de tip I (insulino-dependent) și facultativ în cel de tip II (insulino-independent), în cazurile în care acesta nu poate fi controlat satisfăcător prin dietă și antidiabetice orale.

În general, insulina se administrează pe cale subcutanată, o dată sau de două ori pe zi, sub formă de preparate cu acțiune intermediară sau de lungă durată. Insulinele folosite în terapie sunt fie de proveniență animală, din pancreasul de bovine sau porcine, fie umană, obținute prin inginerie genetică. Tratamentul cu insulină se face, în general, sub controlul zilnic al glicemiei, de către bolnav sau aparținători, pentru a preveni atât hiperglicemia, dar mai ales reacțiile hipoglicemice. Acestea sunt relativ frecvente, având diferite cauze: supradozarea hormonului, consum redus de glucide, masă la momente inadecvate, efort fizic crescut. Hipoglicemia se poate combate prin ingestie de sirop de zahăr sau sucuri de fructe. În cazul comei hipoglicemice, se introduce intravenos o soluție de glucoză 30%, 100-150 ml, continuată de o perfuzie cu glucoză 5%.

Principala **reacție adversă** a injecțiilor subcutanate de insulină sunt fenomenele lipodistrofice locale, cauzate de antigenicitatea insulinelor animale, insuficient

Scanned with OKEN Scanner

purificate. Aceste fenomene sunt mult mai rare în cazul insulinelor umane sau animale purificate, de altfel ca și reacțiile de tip anafilactic.

4.4.2. Antidiabeticele orale

Antidiabeticele orale sunt reprezentate de **sulfamide, biguanide** și **inhibitori de aldo-reductază și glucozidază.** Sunt compuși de sinteză eficace în formele ușoare sau medii de diabet zaharat de tip 2 – insulino-independent, atunci când boala nu poate fi controlată numai prin dietă, iar injectarea insulinei nu este indispensabilă.

Sulfamidele antidiabetice sunt derivați de sulfoniluree cu proprietăți hipoglicemiante prin stimularea secreției pancreatice de insulină, în condițiile în care este păstrată, în oarecare măsură, capacitatea secretorie betainsulară. Prin creșterea nivelului plasmatic al insulinei, prezintă eficacitate la diabeticii non-insulino-dependenți care au o secreție scăzută de insulină. Sulfamidele se fixează pe receptorii membranari de pe suprafața celulelor pancreatice, cu stimularea exocitozei granulelor de insulină. În cazul unor situații patologice în care în organism sunt necesare cantități mari de insulină, cum ar fi infecțiile intercurente, intervențiile chirurgicale sau alți factori de decompensare ai diabetului, se impune trecerea temporară la tratamentul insulinic.

Sulfamidele antidiabetice se administrează optim cu o jumătate de oră înaintea meselor pentru stimularea adecvată a secreției de insulină. În caz de supradozare relativă sau de insuficientă eliminare, renală sau hepatică, pot apărea reacții hipoglicemice.

Reacțiile adverse ale sulfamidelor sunt legate de sfera digestivă (anorexie, greață, vomă, diaree) sau sunt de tip alergic, manifestate prin reacții cutanate diverse – prurit, erupții urticariene etc. Nu se recomandă în timpul sarcinii, deoarece prezintă risc de malformații fetale. Ingestia de alcool în timpul tratamentului cu sulfamide antidiabetice poate determina, la unele persoane, congestia feței, anxietate, cefalee, tahicardie, greață și vomă, care sunt reacții de tip disulfiram (antalcool).

Printre cele mai cunoscute și utilizate sulfamide sunt de menționat **tolbutamida**, care are efect de lungă durată (20 – 60 de ore), **glibenclamida (Maninil)**, care are potență mare și efect de lungă durată (24 de ore), **glipizida**, cu efect scurt, **gliclazida (Diaprel)**, **gliquidona (Glurenorm)** etc.

Biguanidele antidiabetice scad glicemia crescută a diabeticilor, fără să modifice practic glicemia normală. În plus, pot reduce excesul ponderal la diabetici și influențează favorabil profilul lipidic (scad concentrația plasmatică a trigliceridelor și VLDL-colesterolului).

Sunt indicate în principal în **diabetul adultului obez**, fiind contraindicate în diabetul grav sau în cel juvenil.

Utilizate singure, biguanidele nu provoacă accidente hipoglicemice, dar pot da, foarte rar de altfel, **acidoză lactică** în caz de supradozare absolută sau relativă (prin insuficiență de metabolizare sau eliminare).

Preparatele utilizate actualmente sunt **metformina (Meguan)** și **buformina (Silubin)**.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibitorii de aldoreductază (Tolrestat) împiedică transformarea glucozei în sorbitol, care este implicat în complicațiile diabetului (neuropatie, nefropatie, retinopatie).

Inhibitorii de alfa-glucozidază (acarboză miglitol) care inhibă alfa-glucozidaza din peretele intestinal scad digestia polizaharidelor în monozaharide, întârziind absorbția intestinală de glucoză postprandial.

4.5. Hormonii tiroidieni și antitiroidienele

4.5.1. Hormonii tiroidieni

Hormonii tiroidieni sunt de două categorii:

- hormoni iodați – tiroxina (T4) și triiodotironina (T3), implicați în creșterea și dezvoltarea țesuturilor și organelor și în metabolismul energetic;
- calcitonina, hormon implicat în metabolismul fosfocalcic (a se vedea 6.2. „Reglatorii homeostaziei minerale osoase").

Hormonii iodați se formează în celulele foliculare glandulare prin captarea iodului ionic (I^-) din spațiul extracelular, legarea sa de către tirozină și formarea mono- și diiodotirozinei (organificarea iodului). Ulterior, se cuplează iodotirozinele cu formarea hormonilor T3 și T4 fixați în tireoglobulină. Aceste prime etape implicate în sinteza hormonilor sunt catalizate de peroxidaze. În final, au loc proteoliza tireoglobulinei și eliberarea hormonilor T3 și T4 în stare liberă în plasmă.

Hormonul tireotrop hipofizar (TSH) reglează funcția tiroidiană prin stimularea iodocaptării, a sintezei și eliberării hormonilor.

Disfuncțiile glandei tiroidiene constau în principal în insuficiență glandulară (hipotiroidism) sau hiperfuncție glandulară (hipertiroidism).

Hipotiroidismul poate fi subclinic și se caracterizează prin manifestări similare depresiei, creștere în greutate, slăbiciune musculară, tulburări ale atenției și concentrării, iar la nivelul cavității bucale prin erupție dentară întârziată, malocluzie, hipertrofie linguală etc. În insuficiențele glandulare severe, apare mixedemul.

Hipertiroidismul sau tireotoxicoza se caracterizează prin agitație psihomotorie, nervozitate, tremor, palpitații, slăbiciune musculară și transpirații profuze. Apar frecvent demineralizări osoase, osteoporoza osului alveolar, carii dentare și maladie periodontală, precum și modificări gingivale care determină fixarea defectuoasă a dentiției.

4.5.2. Medicația antitiroidiană

Medicația antitiroidiană, utilizată în tratamentul hipertiroidismului, are rolul de a inhiba prin mecanisme diverse producția de hormoni tiroidieni. Se utilizează următoarele produse:

Scanned with OKEN Scanner

- **antitiroidiene tioamidice** (propiltiouracil, metiltiouracil, metimazol) care inhibă peroxidazele tiroidiene care contribuie la oxidarea, organificarea iodului și la cuplarea iodotirozinelor, având ca rezultat final inhibarea formării de T3 și T4. Tioamidele au o serie de reacții adverse ca agranulocitoza, ulcerații și infecții la nivelul cavității bucale, alterări gustative.
- **iodul** și **iodurile** în doze mari inhibă iodocaptarea tiroidiană cu blocarea sintezei iodotirozinelor și a eliberării hormonilor tiroidieni. Iodurile pot da frecvent reacții alergice. La nivelul cavității bucale, pot genera un gust neplăcut, senzații de arsură bucală și faringiană, sensibilitate dureroasă la nivelul dinților și gingiilor. Iodurile se concentrează în glandele salivare și pot determina hipersalivație și sialadenită. În plus, produc inflamații laringiene, amigdaliene și hipertrofia glandelor paratiroidiene și submandibulare.
- **iodul radioactiv** (I^{131}) este un izotop administrat oral, cu un $T_{1/2}$ de 8 zile, ce emite radiații beta care prin concentrarea în tiroidă distrug selectiv țesutul glandular. O reacție adversă tardivă a I^{131} este hipofuncția tiroidiană (insuficiența tiroidiană).

4.6. Hormonii sexuali

Hormonii sexuali sunt hormoni steroidieni feminini (estrogen și progesteron) și masculini sau androgeni (testosteron). Ei au funcții bine definite în dezvoltarea și maturarea organelor genitale feminine și masculine, în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine și masculine și a comportamentului sexual. În plus, hormonii feminini au rol în pregătirea, instalarea și menținerea sarcinii.

Hormonii sexuali acționează, ca și alți compuși cu structură steroidiană, pe receptorii steroidieni intracitoplasmatici, formând un complex hormon-receptor care pătrunde în nucleu și se fixează pe un segment al ADN-ului, cu reglarea transcripției genice și comandarea sintezei de proteine specifice la nivelul diverselor organe țintă (uter, vagin, glandă mamară, testicul, ficat, sistem hipotalamo-hipofizar).

Secreția hormonală este controlată prin axul hipotalamo-hipofizo-gonadal, fiind reglată prin mecanisme de tip feedback.

4.6.1. Hormonii sexuali feminini

Hormonii sexuali feminini sunt estrogenii și progesteronul, fiind secretați în principal de ovar, uter, dar și de către glanda corticosuprarenală, testicul, placentă și ficat.

Estrogenii au efectele fiziologice ale clasei de hormoni sexuali, dar și alte categorii de acțiuni. Printre acestea, se numără unele acțiuni metabolice: modifică favorabil profilul lipidic, cu creșterea HDL-colesterolului, scăderea LDL-colesterolului și a colesterolului total plasmatic. În plus, ei cresc coagulabilitatea sangvină prin creșterea nivelului plasmatic al factorilor coagulării aparținând complexului

Scanned with OKEN Scanner

protrombinic (II, VII, IX și X), cresc concentrația de plasminogen și fibrinogen, scad adezivitatea plachetară. Estrogenii favorizează apariția edemelor și determină retenție hidrosalină. Inhibă resorbția osoasă prin antagonizarea hormonului paratiroidian, având efect antiosteoporotic. Mențin structura normală a tegumentelor și vaselor sangvine, cresc debitul cardiac și fluxul arterial și dilată coronarele.

Estrogenii sunt utilizați terapeutic pentru corectarea deficitului hormonal în diferite stări fiziologice (menopauză) sau patologice (hipogonadism). Post-menopauză, se pot administra pentru profilaxia osteoporozei și a bolii coronariene. Se utilizează și în tratamentul unor neoplasme hormon-dependente cum ar fi cancerul de prostată. În asociere cu progestativele, se folosesc ca anticoncepționale.

Printre reacțiile adverse cele mai grave care pot apărea în cursul tratamentului cu estrogeni se numără accidentele tromboembolice. Tratamentul prelungit provoacă o hiperplazie anormală a endometrului, cu risc de carcinom endometrial, precum și o posibilă creștere a riscului de neoplasm mamar. La nivelul cavității bucale, pot produce gingivite manifestate prin sângerări gingivale, granuloame sau periodontite.

Se folosesc terapeutic estrogenii naturali (**estradiol**) sau de sinteză (**etinilestradiol**, **dietilstilbestrol** etc.).

Din clasa **progestativelor**, progesteronul este principalul progestativ natural sintetizat din colesterol, în principal la nivelul corpului galben ovarian și al placentei și, în cantități mici, și în corticosuprarenală sau în testicul.

Efectele asupra funcției sexuale sunt în ansamblu tributare funcției „progestante" a progesteronului. El determină transformarea secretorie a endometrului, favorizează nidația oului și menținerea sarcinii. Dintre acțiunile metabolice ale progesteronului sunt de menționat efectele negative asupra metabolismului lipidic (scăderea nivelului plasmatic al HDL-colesterolului, favorizarea depunerii grăsimilor), creșterea nivelului de insulină, favorizarea depunerii glicogenului, scăderea nivelului plasmatic al aminoacizilor și creșterea reactivă a secreției de aldosteron, cu efect de retenție hidrosalină.

Indicațiile clinice ale progestativelor sunt reprezentate de contracepția hormonală sau terapia de substituție postmenopauză, tratamentul menometroragiilor funcționale, al endometriozelor sau pentru menținerea sarcinii.

La doze uzuale, progestativele de sinteză nu provoacă reacții adverse semnificative. În doze mai mari, pot da grețuri, vărsături, epigastralgii, anorexie, cefalee, iritabilitate, stări depresive, creștere în greutate, seboree și acnee, hipercolesterolemie.

În practica clinică se folosesc aproape în totalitate progestative de sinteză active, în majoritate, pe cale orală. Există derivați de pregnan, înrudiți cu progesteronul, și derivați de estran, înrudiți cu testosteronul.

Cavitatea bucală și în special țesuturile periodontale, cum sunt gingiile, sunt influențate de sistemul endocrin și în speță de hormonii sexuali. Aceste țesuturi sunt hormono-sensibile, afirmație susținută de existența unei retenții și a unei conversii metabolice a hormonilor sexuali în peridonțiu și de prezența receptorilor pentru hormoni steroidieni în țesuturile periodontale. Aceste informații se corelează cu observațiile clinice care atestă o *creștere a prevalenței afecțiunilor gingivale* corelate cu fluctuația nivelului hormonilor sexuali, chiar dacă igiena orală rămâne neschimbată.

Scanned with OKEN Scanner

Creșterea nivelului de hormoni sexuali la pubertate determină creșterea inflamației gingivale, cu apariția „gingivitei de pubertate". În sarcină, apar inflamații gingivale importante, cresc sângerările gingivale la traumatisme minime, este crescut lichidul crevicular și apar hipertrofii gingivale localizate. Aceste manifestări sunt reversibile după naștere.

La menopauză, poate apărea gingivita cronică descuamativă. De asemenea, se pune problema dacă osteoporoza afectează aparatul de atașare periodontală. Deoarece se știe că deficitul de estrogeni poate scădea densitatea osoasă, s-a constatat că la nivelul oaselor mandibulare edentate ale femeilor în post-menopauză există o reducere a densității și a masei osoase, cu scăderea conținutului mineral osos. Nu s-a descoperit încă relația între osteoporoză și periodontită.

4.6.2. Contraceptivele hormonale sistemice

Medicația contraceptivă sistemică acționează prin mai multe mecanisme: împiedicarea ovulației, a fertilizării ovulului sau a implantării ovulului fertilizat.

Se folosesc asociații estroprogestative care inhibă ovulația prin inhibarea funcției hipofizei, cu suprimarea secreției maxime de LH și FSH. Există preparate monofazice în care cantitățile de hormoni sunt fixe și preparate secvențiale în care cantitatea de estrogen rămâne aceeași, dar variază în mod fiziologic cea de progesteron. În clinică, există și preparate contraceptive cu un singur hormon, care pot conține fie numai un progestativ, fie doar estrogeni, care se dau în doze mari la scurt timp după contactul sexual.

Dintre reacțiile adverse ale contraceptivelor estroprogestative cele mai severe pot fi considerate afecțiunile tromboembolice, urmate de riscurile hipertensive, precum și de efectele depresive sau colestatice.

La nivelul cavității bucale, s-au înregistrat modificări inflamatorii gingivale cu hiperplazii gingivale, mergând până la pierderea adezivității periodontale. S-a constatat că aceste reacții sunt dependente de doză, ceea ce a determinat utilizarea de forme contraceptive microdozate, care nu au mai determinat afecțiuni gingivale notabile. Contraceptivele orale par să crească frecvența „alveolelor uscate" după extracția dentară.

4.7. Prolactina și bromocriptina

Prolactina este un hormon secretat de adenohipofiză și de placentă. Secreția hipofizară este controlată inhibitor de către hipotalamus, printr-un hormon a cărui secreție este stimulată de dopamină. Ca atare, creșterea secreției de dopamină sau administrarea de medicamente care stimulează sistemul dopaminergic (levodopa sau bromocriptina) vor determina reducerea secreției de prolactină. Din contră,

Scanned with OKEN Scanner

efortul, stresul, somnul, hipoglicemia sau medicamentele care inhibă sistemul dopaminergic (rezerpina, neurolepticele, metildopa), cresc secreția de prolactină. În timpul sarcinii și al alăptării crește concentrația acestui hormon.

La femei, prolactina produce creșterea și dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii și al alăptării. În plus, are efect supresiv asupra secreției de gonadotropine, cu inhibarea funcției ovariene și implicit efect contraceptiv, care poate fi considerat fiziologic în timpul alăptării.

Hiperprolactinemia provoacă la femei galactoree și amenoree, iar la bărbați scăderea libidoului, impotență, ginecomastie.

Bromocriptina este un compus semisintetic din clasa alcaloizilor din secara cornută, care inhibă secreția de prolactină prin acțiune stimulantă a receptorilor dopaminergici.

Se administrează oral în stările de hiperprolactinemie, pentru suprimarea lactației, în acromegalie, precum și în tratamentul bolii Parkinson.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

5. ANALGEZICELE, ANTIPIRETICELE ȘI ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

Dr. Oana Andreia Coman

Această grupă terapeutică cuprinde o gamă largă de substanțe active, cu structuri foarte variate, dar care au proprietăți farmacodinamice și farmacotoxicologice relativ asemănătoare. Medicamentele din această clasă au trei efecte majore: analgezic, antipiretic și antiinflamator.

Efectul lor **analgezic** diferă de cel al opioidelor, deoarece ele acționează prin creșterea pragului sensibilității dureroase și nu prin creșterea suportabilității. Intensitatea efectului lor analgezic este comparabilă cu a codeinei. Influențează mai bine durerea fazică decât durerea tonică și, datorită faptului că au și acțiune antiinflamatoare, au efect în special asupra durerilor de cauză inflamatorie.

Eficacitatea lor este simptomatică, iar spectrul de afecțiuni în care sunt indicate este larg, având în vedere acțiunile lor variate: dureri de intensitate mică sau moderată, în special de natură inflamatorie, de diverse etiologii (cefalee, nevralgii, mialgii, artralgii, dismenoree, dureri postoperatorii, dureri dentare). Acțiunea lor **antiinflamatorie** este evidentă în diferite boli reumatice: reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică etc.

În afara acestor indicații majore, unele medicamente din această clasă inhibă funcțiile plachetare, având efect **antiagregant plachetar**, util clinic în profilaxia pe termen lung a afecțiunilor trombotice arteriale.

De asemenea, înrudit cu proprietățile antiinflamatoare este efectul protector față de arsurile solare și prin ultraviolete, folosirea lor înaintea expunerii la soare putând împiedica apariția eritemului dureros.

Mecanismul de acțiune este comun pentru întreaga clasă de substanțe. Ele reduc sinteza de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), enzimă ce catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic, cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor (PG), prostaciclinei (PGI_2) și tromboxanilor (TX) (fig. 5.1.). **Aspirina (acidul acetilsalicilic)**, care poate fi considerată capul de serie al acestei clase și standardul după care au fost măsurate efectele antiinflamatorii ale altor agenți sintetizați ulterior, inhibă ireversibil ciclooxigenaza plachetară, în comparație cu celelalte substanțe, care o inhibă reversibil.

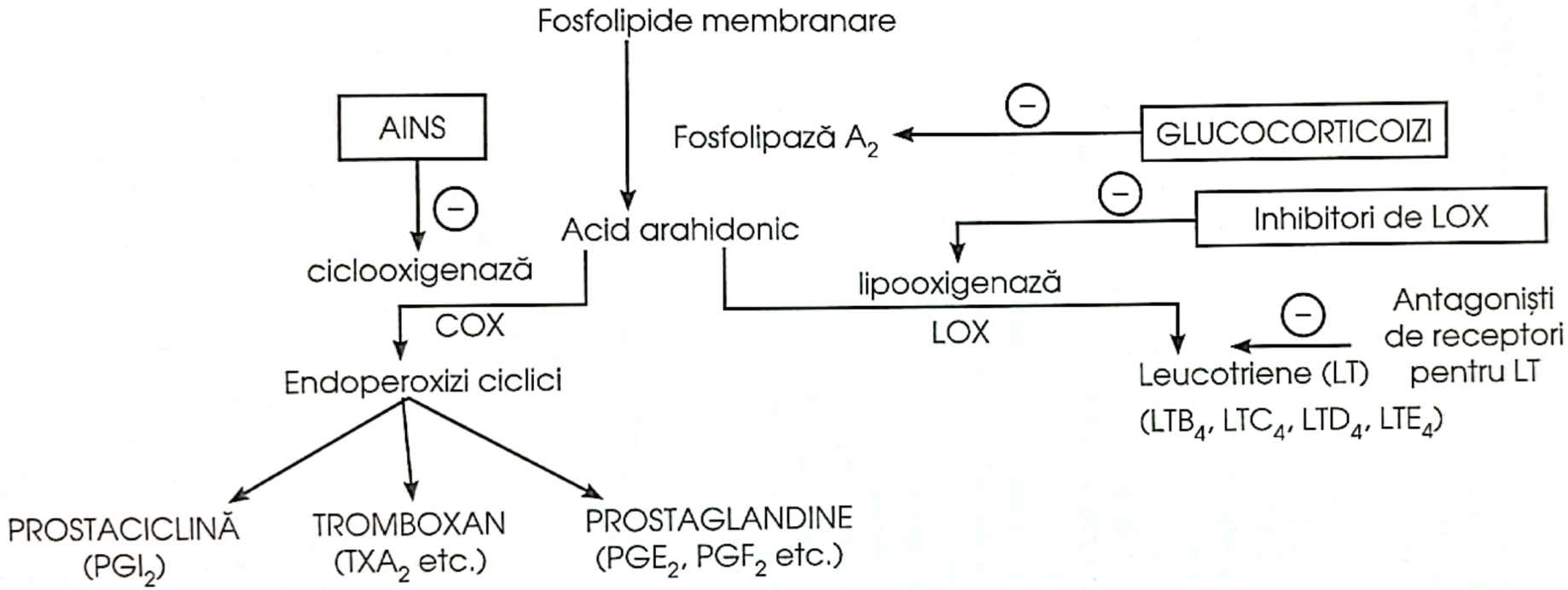


Fig. 5.1. Formarea metabolică a eicosanoidelor și acțiunea inhibitoare a glucocorticoizilor și a antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS).

Scanned with OKEN Scanner

Ciclooxigenaza există în două izoforme: ciclooxigenaza-1 (COX-1) și ciclooxigenaza-2 (COX-2), cu funcții diferite. COX-1 este o enzimă constitutivă, prezentă în multe țesuturi, favorizând producția tonică de prostanoizi necesari unor procese fiziologice (protecția mucoasei gastrointestinale, funcția renală, plachetară, homeostazia vasculară). COX-2 este o enzimă inductibilă sub acțiunea citokinelor eliberate în cadrul unui proces inflamator sau a unor reacții febrile de diferite cauze. Consecutiv acestor stimuli proinflamatori, în țesutul supus agresiunii, COX-2 acționează fazic, producând cantități mari de prostaglandine, în special PGE_1 și PGE_2, care contribuie la apariția congestiei și edemului din inflamații, precum și a durerii și febrei. Totuși, se pare că și COX-2 este implicată în reglarea unor procese fiziologice, cum ar fi funcția renală, inhibarea agregării plachetare sau vasodilatația în anumite teritorii vasculare, procese în care este activă prostaciclina (PGI_2). Aspirina și alte substanțe cu efecte similare (sintetizate cu mai mult timp în urmă), inhibă ambele tipuri de ciclooxigenază. Prin inhibarea COX-2, se explică efectul analgezic, antipiretic și antiinflamator, iar prin inhibarea COX-1 apar unele reacții adverse comune acestei clase de substanțe.

Efectul analgezic și cel **antiinflamator** se datorează inhibării sintezei de PG, în speță PGE și PGF2α de la nivelul țesutului afectat. În plus, cercetări experimentale au arătat că unele substanțe din această clasă au efecte analgezice și prin mecanism central, probabil prin inhibarea COX centrale sau prin influențarea altor sisteme din SNC, cum ar fi sistemul canabinoid.

Efectul antipiretic este legat tot de inhibarea sintezei de PG, în special PGE_2, la nivelul hipotalamusului, sinteză care se află sub influența pirogenilor endogeni și a citokinelor (interleukine, interferoni, factor de necroză tumorală alfa – *tumor necrosis factor alpha* – TNF-α).

Recent, s-a descris o serie de inhibitori selectivi ai COX-2 (celecoxib, etoricoxib) cu efecte benefice similare cu preparatele clasice, dar fără reacțiile adverse legate de inhibarea COX-1. În schimb, aceste ultime substanțe nu au acțiuni antiagregante plachetare.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) tind să se acumuleze în țesuturile inflamate, chiar sub formă legată de proteinele plasmatice, datorită permeabilității mai mari a capilarelor la acest nivel. Efectul antiinflamator este cu atât mai intens, cu cât medicamentul respectiv se leagă mai mult de proteinele plasmatice, respectiv tisulare.

Așa cum s-a menționat anterior, inhibarea neselectivă a COX, cu reducerea sintezei de prostaglandine, unele cu funcții benefice organismului, poate cauza multiple **reacții adverse**. Pe primul loc se află fenomenele de iritație gastrică și intestinală, care sunt mult mai puțin frecvente și mai puțin grave în cazul produșilor care inhibă selectiv COX-2. Mai ales după un tratament prelungit, poate apărea o gastrită difuză, uneori cu sângerări în suprafață, cu eroziuni superficiale și chiar cu ulcere gastrice. Efectul ulcerogen este crescut dacă înghițirea preparatelor se face pe stomacul gol, din cauza acțiunii iritante locale, și redus de ingestia de preparate enterosolubile sau de administrarea injectabilă sau intrarectală. În aceste cazuri, riscul nu este exclus total, deoarece efectul ulcerigen apare prin inhibarea formării unor prostaglandine, în special de tip E, care au efect citoprotector, prin micșorarea secreției clorhidropeptice și creșterea secreției de mucus. Din aceste motive, preparatele ce inhibă

Scanned with OKEN Scanner

neselectiv COX sunt contraindicate la bolnavii cu ulcer activ și se administrează sub protecție de antiacide, antihistaminice anti-H_2, inhibitori ai pompei protonice sau misoprostol (analog de PGE_1) la bolnavii cu antecedente ulceroase.

O altă categorie de reacții adverse comune clasei o reprezintă efectele pe rinichi, datorate în parte inhibării sintezei de prostaglandine, cu rol vasodilatator la nivel arterial renal, precum și cu rol de stimulare a secreției de renină și aldosteron. Ele pot determina fenomene de retenție hidrosalină cu consecințe nedorite la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau ascită. Scăderea fluxului sangvin renal și a filtrării glomerulare poate fi o cauză de insuficiență renală la bolnavii cu afecțiuni renale cronice. Uneori, fenomenele pot fi mai grave, prin apariția chiar a unor leziuni renale după tratament îndelungat cu unele produse din această clasă, în special derivați de paraaminofenol (fenacetină). Poate apărea așa-numita „nefropatie fenacetinică" cu fenomene de nefrită interstițială, sindrom nefrotic și chiar necroză papilară.

Din cauza implicării în funcționalitatea spermatozoizilor, produsele din această clasă pot afecta fertilitatea masculină.

Un alt fenomen comun și încrucișat pentru substanțele inhibitorii ale sintezei PG sunt reacțiile de tip anafilactoid, cu spasm bronșic, edem laringian, ajungând până la fenomene de șoc-colaps. Sindromul este mai frecvent la bolnavii astmatici și la alergici, dar mecanismul său nu este de natură alergică. Se datorează faptului că inhibarea ciclooxigenazei deviază metabolismul acidului arahidonic spre sinteza de leucotriene (LT), ceea ce poate duce la apariția astmului bronșic sau la agravarea acestuia.

Așa cum s-a menționat anterior, medicamentele inhibitoare neselective ale COX au și efect antiagregant plachetar, prin inhibarea sintezei de tromboxani, cunoscuți ca proagreganți. Cresc astfel timpul de sângerare și riscul de hemoragii, mai ales gastrointestinale. Produșii care inhibă selectiv COX-2 nu au efect antiagregant plachetar. Aceștia ar putea crește agregabilitatea plachetară, cu favorizarea trombozelor arteriale, deoarece sinteza de prostaciclină este legată de activitatea COX-2, iar prostaciclina este cunoscută a avea efect antiagregant plachetar.

Alte reacții adverse, specifice unei anumite substanțe medicamentoase, vor fi analizate detaliat în continuare.

În prezent, există o gamă foarte largă de substanțe active care asociază, cu intensități diferite, efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii. După structura lor chimică, acestea se pot grupa în mai multe familii, dar, în afara acestora, există și alte substanțe cu structuri diferite, care se pot asocia în funcție de caracteristicile lor farmacodinamice.

Principalele familii chimice sunt:

- salicilații, reprezentați în principal de acidul acetilsalicilic;
- derivații de paraaminofenol, cum sunt fenacetina și paracetamolul;
- derivații de pirazolon și pirazolidindionă, ca metamizolul sodic, respectiv fenilbutazona;
- acizii indolacetici și analogii, ca indometacina și sulindacul;
- acizii arilalifatici, grupă din care fac parte mai mulți acizi cu efect antiinflamator;
- fenamații (acizii antranilici), cum ar fi acidul flufenamic, acidul mefenamic sau acidul niflumic;
- oxicamii, ca de exemplu piroxicamul și tenoxicamul.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre acestea, salicilații și derivații de paraaminofenol (paracetamolul) și de pirazolon (metamizolul sodic) se folosesc în special pentru efectul lor analgezic și antipiretic, în mod ocazional și pe perioade scurte de timp. Medicamentele din celelalte clase se folosesc mai ales pentru acțiunea lor antiinflamatoare, în diferite afecțiuni reumatice.

5.1. Salicilații

Reprezentantul principal al clasei este **acidul acetilsalicilic (aspirina)**, ester al acidului acetic cu acidul salicilic. Este printre cele mai vechi (utilizat de peste 100 de ani) și posibil mai des utilizate substanțe cu efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii de intensitate moderată. Folosirea sa largă se datorează atât multiplelor indicații, cât și faptului că este în grupa substanțelor ce se pot elibera fără prescripție medicală (OTC – *over the counter*) și, în plus, are un preț foarte redus. Totuși, în ultimul timp, s-a restrâns utilizarea sa ca antiinflamator, fiind înlocuit în special de ibuprofen sau naproxen, la fel de eficiente și cu un profil de siguranță superior. În același timp, s-a extins utilizarea sa ca antiagregant plachetar, în profilaxia de durată a afecțiunilor trombotice arteriale.

Administrat oral, acidul acetilsalicilic prezintă acțiuni diferite în funcție de doză. Astfel, la doze mici, de aproximativ 100-150 mg/zi, are efecte antiagregante plachetare de lungă durată, aproximativ 8-10 zile, cât reprezintă viața unui trombocit. Aceasta se datorează faptului că aspirina inhibă ciclooxigenaza plachetară prin acetilare ireversibilă, cu inhibarea consecutivă a sintezei tromboxanilor, care au proprietăți agregante plachetare.

În doze de 300-500 mg o dată, aproximativ 2 g/zi, aspirina are efecte analgezice și antipiretice, cu durată de 4-6 ore. Aspirina este eficientă în special în reducerea durerii de intensitate mică sau moderată (cefalee, mialgii, nevralgii, dureri dentare, dismenoree, dureri reumatice variate). Acționează periferic, prin reducerea inflamației generatoare de dureri, dar este posibilă și o intervenție centrală, cu inhibarea la nivele subcorticale a stimulilor dureroși.

În doze mai mari, ce depășesc 3 g/zi la adult, are efect antiinflamator. Se folosește cu efecte favorabile în reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, precum și în alte afecțiuni reumatice acute sau cronice.

Acidul acetilsalicilic interferează și cu cinetica acidului uric. În doze medii (analgezice), scade eliminarea acidului uric prin inhibarea secreției sale tubulare, deci nu este indicată folosirea sa ca analgezic la pacienții cu gută. În doze mari, însă, de ordinul celor antiinflamatorii, are efect uricozuric prin scăderea reabsorbției acidului uric în tubii contorți proximali.

Aspirina are și efect tocolitic (relaxează uterul), fiind utilă în tratamentul dismenoreei. Se administrează cu prudență la femeile gravide, dar se oprește tratamentul înaintea nașterii, din cauza riscului de sângerare.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere **farmacocinetic**, acidul acetilsalicilic este un acid organic slab, cu un pKa de 3,5, care se absoarbe rapid în stomac și intestinul proximal, iar creșterea pH-ului gastric îi mărește solubilitatea, cu favorizarea absorbției. Este avantajoasă administrarea sa sub formă de preparate tamponate (asociere cu antiacide, alcalinizante) sau sub formă de comprimate dizolvate în apă, atât datorită faptului că aceste forme grăbesc și cresc absorbția, cât și faptului că reduc acțiunea iritantă gastrică a salicilatului.

În plasmă, acesta circulă legat în proporție medie (50%) de albumine. Acidoza favorizează difuziunea în creier și în alte țesuturi, respectiv riscul toxic, prin mărirea proporției formei neionizate, liposolubile. Alcaloza, din contră, crește proporția formei ionizate, hidrosolubile, deci favorizează eliminarea. Astfel, alcalinizarea urinii este utilizată în caz de intoxicație acută cu acid acetilsalicilic.

Se metabolizează hepatic, în principal prin conjugare cu glicina, rezultând acid saliciluric. Se epurează după o cinetică dependentă de doză, clearance-ul său diminuându-se odată cu creșterea concentrației plasmatice. Se elimină pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară.

Se **administrează oral**, sub formă de comprimate obișnuite, care se desfac în apă și se iau pe stomacul gol dacă se dorește un efect rapid, în aproximativ 30 de minute. Există și comprimate de aspirină tamponată (asociată cu baze cu rol de tamponare a acidității) care pot reduce efectul iritant gastric direct. Preparatele enterosolubile pot fi superioare celor tamponate prin faptul că previn dizolvarea substanței active în stomac.

Din punct de vedere al **interacțiunilor medicamentoase**, este important de reținut că, din cauza efectului antiagregant plachetar, aspirina se asociază cu multă grijă cu anticoagulante și cu alte antiagregante plachetare, sub controlul coagulabilității.

Reacțiile adverse țin în principal de afectarea gastrică, efectele nedorite fiind de intensități variabile, de la simple epigastralgii, cu greață și vomă, până la sângerări digestive ușoare sau uneori grave.

Utilizarea sa la copiii cu diverse viroze a fost asociată cu o creștere a incidenței sindromului Reye, complicație gravă, uneori mortală. De aceea, se recomandă înlocuirea acesteia cu paracetamolul în scop analgezic și antipiretic la copiii cu afecțiuni virale.

Aspirina poate produce afectări parenchimatoase hepatice și renale, reversibile, și poate provoca reacții alergice (2% dintre cazuri) sau anafilactoide, care pot avea caracter încrucișat pentru toate antiinflamatoarele nesteroidiene.

În doze mari, poate apărea „salicilism" caracterizat prin greață, vomă, tinitus, amețeli, tulburări de vedere, hipertermie, fenomene reversibile la reducerea dozajului. Dozele toxice provoacă o stare de acidoză prin acumularea metaboliților acidului salicilic și deprimarea centrului respirator, fapt ce favorizează reținerea salicilatului în organism, cu creșterea toxicității sale. **Tratamentul intoxicației acute** se face prin combaterea hipertermiei, rehidratare, corectarea acidozei și alcalinizarea urinei, perfuzii cu bicarbonat de sodiu, corectarea hipoglicemiei prin administrare de glucoză, combaterea hemoragiilor prin transfuzii de sânge și fitomenadionă etc.

Scanned with OKEN Scanner

5.2. Derivații de paraaminofenol

În această grupă, sunt cuprinse fenacetina și metabolitul său activ, paracetamolul (acetaminofen). Ambele au efecte analgezice și antipiretice moderate, comparative aspirinei, dar nu au efect antiinflamator. Au o acțiune slabă de inhibare a ciclooxigenazei din țesuturile periferice, efectul fiind predominant la nivelul sistemului nervos central.

Fenacetina practic nu mai este utilizată ca atare din cauza toxicității sale (efect methemoglobinizant, nefrită interstițială cu necroză papilară și insuficiență renală). Ea este încă prezentă în unele asociații antinevralgice.

Paracetamolul, principalul produs de metabolizare al fenacetinei, este în prezent foarte utilizat ca analgezic în dureri ușoare sau moderate, precum și ca antipiretic. Se preferă la pacienții cărora nu li se poate administra aspirină: cei cu alergie sau intoleranță la salicilați, cei cu hemofilie, cu antecedente de ulcer gastric, bronhospasm declanșat de aspirină, artrită gutoasă sau copii cu infecții virale. Nu se utilizează în manifestări inflamatorii, deoarece nu posedă efect antiinflamator, fiind inhibat de peroxizii leucocitari din țesutul inflamat. De asemenea, nu are efecte antiagregante plachetare.

Efectul său analgezic pare să fie datorat inhibării în special a COX din SNC și în mai mică măsură a celei periferice.

Paracetamolul este mai bine tolerat decât fenacetina. Poate provoca reacții alergice, trombocitopenie, dar nu produce decât excepțional anemie hemolitică sau methemoglobinemie. În doze mari sau în utilizare prelungită, poate afecta toxic rinichiul (nefrită interstițială) și ficatul (creșterea transaminazelor). În intoxicația acută, pe lângă ameteli, stare de excitație, dezorientare temporo-spațială, poate apărea o citoliză hepatică masivă, uneori fatală. Deoarece toxicitatea hepatică este probabil datorată metabolitului său toxic (acetil-benzochinona), care este inactivat de către glutation, se administrează doze mari de compuși tiolici – de tip acetilcisteină – care sunt sursă de glutation pentru ficat.

Paracetamolul se administrează oral, având o biodisponibilitate bună, atingerea vârfurilor plasmatice (între 30 și 60 de minute) fiind dependentă de viteza de golire a stomacului. Se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice și se metabolizează de către enzimele microzomiale hepatice. Dozajul variază între 325-500 mg de 4 ori/zi, maxim 2,5 g/zi, iar la copii dozele utile sunt de 125-250 mg o dată, în funcție de vârstă.

5.3. Derivații de pirazolon

Derivații de pirazolon, capul de serie fiind **aminofenazona**, au proprietăți analgezice și antipiretice moderate și efecte antiinflamatorii mai reduse. Derivații de

Scanned with OKEN Scanner

pirazolidindionă, cu structură asemănătoare, reprezentați de **fenilbutazonă, oxifenbutazonă** și altele, au acțiune în principal antiinflamatorie, fiind utilizate ca antireumatice.

Fenazona (antipirină) intră în compoziția unor asociații antinevralgice, fiind folosită foarte rar în prezent ca analgezic și antipiretic de intensitate medie. Se administrează oral, 300-500 mg o dată (maxim 4 g în 24 de ore). Sub formă de soluție 25%, se folosește în aplicații nazale, pentru tratamentul epistaxisului, deoarece poate opri hemoragiile capilare. Datorită faptului că produce hipoestezia mucoaselor, poate fi aplicată local, în poțiuni calmante gastrice sau picături otice. Ca și alți compuși pirazolici, poate produce **agranulocitoză** de natură alergică, cu risc mortal.

Aminofenazona este foarte rar folosită în prezent datorită gravității reacțiilor adverse pe care le poate produce (agranulocitoză, potențial cancerigen, prin formarea unor compuși azotați – nitrozamine).

Metamizolul sodic (noraminofenazonă, Algocalmin) este un derivat de aminofenazonă puternic solubil în apă, ceea ce permite prepararea de soluții injectabile. Are toate proprietățile aspirinei, efectul analgezic fiind mai intens decât cel antipiretic, dar efectul său antiinflamator este slab. În comparație cu aminofenazona, nu prezintă risc cancerigen, dar poate declanșa agranulocitoză la bolnavii cu alergie la derivați de pirazol sau cu antecedente de agranulocitoză, la care administrarea sa este total contraindicată.

Fenilbutazona și **oxifenbutazona** au în principal acțiune antiinflamatorie, antireumatică, putând calma durerea și scădea fenomenele inflamatorii în poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, reumatismul cronic, tromboflebită și criza gutoasă. În această ultimă situație, au efect favorabil și datorită acțiunii uricozurice slabe a dozelor terapeutice.

Fenilbutazona se absoarbe foarte bine după administrarea orală și se leagă în proporție mare (98%) de proteinele plasmatice. Pot apărea astfel **interacțiuni** prin deplasarea de pe proteinele plasmatice a altor medicamente, cu risc toxic.

Fenilbutazona are un timp de înjumătățire lung, de circa 56 de ore, și se transformă în metaboliți activi, motiv pentru care prezintă efect durabil și pericol de acumulare. Are multiple **reacții adverse**, pe primul loc ca frecvență situându-se iritația gastrică, cu manifestări variate, până la riscul activării bolii ulceroase latente, cu favorizarea complicațiilor: melenă, perforații gastrice. La începutul tratamentului, poate provoca retenție hidrosalină, cu creșterea volemiei și uneori cu edeme. Prezintă risc de leucopenie, anemie aplastică, chiar agranulocitoză și aplazie medulară. Din cauza multiplelor sale reacții adverse, fenilbutazona și derivații săi sunt **contraindicați** la vârstnici, ulcerоși, cardiaci, hipertensivi, bolnavi cu afecțiuni renale, hepatice, hematologice sau cu alergie la pirazoli. În SUA și multe țări europene, utilizarea sa a fost interzisă.

Se administrează oral, în doze de 600 mg/zi, divizate în 3 prize, după mese, timp de 7-10 zile. În general, din cauza riscului acumulării, nu se administrează pe perioade lungi. Se poate administra intrarectal, intramuscular sau local, sub formă de unguente 4%.

Scanned with OKEN Scanner

5.4. Acizii indolacetici și analogii

Indometacina este principalul derivat de acid indolacetic utilizat în special ca antiinflamator. Este cel mai puternic inhibitor al ciclooxigenazei, împiedicând formarea de prostaglandine atât în țesuturile periferice, cât și în creier. Efectul său antiinflamator este mai puternic decât cel antipiretic și cel analgezic.

Fiind un antiinflamator cu acțiune marcată, este eficace în spondilita anchilopoietică, poliartrita reumatoidă, coxartroză, artrita acută gutoasă și alte boli reumatice.

În doze terapeutice de 75 mg/zi, este bine suportată, dar intensitatea și frecvența **reacțiilor adverse** cresc odată cu doza, aproximativ o treime dintre pacienți necesitând întreruperea tratamentului. Determină tulburările digestive specifice clasei. La 15-20% dintre pacienți, pot apărea cefalee asociată sau nu cu amețeli, stări confuzionale și depresie. Foarte rar, au fost raportate psihoze cu halucinații, posibil din cauza asemănării structurale dintre indometacină și serotonină. Poate da reacții hematologice grave, incluzând trombocitopenie și anemie aplastică. Tulburările de vedere se manifestă prin începușarea vederii sau dureri orbitare, iar după o terapie pe termen lung pot apărea opacități corneene. Au fost semnalate cazuri izolate de hepatită cu icter.

Indometacina este **contraindicată** la ulcerоși, psihotici, epileptici (poate agrava boala), bolnavi de maladia Parkinson, precum și la copii și în timpul sarcinii.

Se administrează oral, în doze de 25 mg, de 3-4 ori/zi, după mese.

Există și preparate pentru uz local, în oftalmologie (colire) sau stomatologie (ape de gură) utilizate pentru reducerea inflamației (conjunctivale sau gingivale).

Ketorolacul este un derivat de acid pirolizincarboxilic înrudit cu indometacina. Este utilizat sistemic, ca analgezic, fiind indicat și în durerile postoperatorii. Totuși, în utilizarea pe o perioadă de peste cinci zile, determină o creștere semnificativă a incidenței ulcerelor peptice și a afectării renale. Se utilizează și topic în soluții oftalmice, ca antiinflamator activ la nivelul ochiului.

5.5. Acizii arilalifatici

În această grupă, sunt cuprinși o serie de acizi arilpropionici și arilacetici, folosiți mai ales pentru acțiunea lor antiinflamatorie.

Ca reacții adverse mai frecvente, compușii din această clasă pot determina tulburări digestive și nervos centrale.

Dintre aceștia, menționăm **ibuprofen** și **naproxen** care sunt, ca și aspirina, medicamente din clasa OTC (se eliberează fără prescripție medicală).

Ibuprofenul este un bun analgezic, cu efecte cel puțin comparabile, la doze de 400 mg o dată, cu asociația acid acetilsalicilic-codeină. Administrat preoperator și

Scanned with OKEN Scanner

imediat postoperator, poate întârzia apariția sau scădea intensitatea durerilor postoperatorii. Alături de paracetamol, este cel mai frecvent utilizat antipiretic în pediatrie. Este folosit pe scară largă și ca antiinflamator, fiind considerat antireumaticul de cursă lungă. *În aplicații locale, sub formă de gel lichid, poate calma rapid durerea dentară postoperatorie.*

Naproxenul are indicații și proprietăți asemănătoare ibuprofenului, dar are o durată mai lungă de acțiune datorită unui timp de înjumătățire mai lung, de 15 ore, precum și un risc mai mare de reacții adverse gastrointestinale.

Diclofenacul, un derivat arilacetic, este un antiinflamator activ, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, dar cu o toleranță mai bună decât a acesteia. Datorită frecvenței de 20% a reacțiilor adverse gastrointestinale, există în uz un preparat care asociază diclofenac și misoprostol (analog de PGE_1) cu rol de reducere a incidenței ulcerului gastric și duodenal. Prezintă un risc mai mare decât alte antiinflamatoare nesteroidiene de creștere a transaminazelor serice.

În plus față de condiționarea sa sub formă de comprimate sau fiole, există și soluții oftalmice care sunt indicate pentru prevenirea inflamației oculare postoperatorii, creme sau geluri pentru acțiune locală, antireumatică, sau apă de gură pentru utilizare post-intervenții stomatologice, ca analgezic și antiinflamator local.

Nabumetona este un antiinflamator nesteroidian non-acid, fiind convertit la nivel hepatic în derivatul acid, care este activ. Are un timp de înjumătățire lung, de 24 de ore, ceea ce permite administrarea unei singure doze zilnice. Concentrația sa plasmatică crește cu aproximativ 30% și timpul de înjumătățire se dublează la pacienții cu insuficiență renală. Eficacitatea antireumatică este similară altor antiinflamatoare nesteroidiene din aceeași clasă.

5.6. Fenamații

În această grupă, sunt cuprinși acizii antranilici, utilizați tot ca antiinflamatoare în diferite afecțiuni reumatice. Sunt de menționat: **acidul flufenamic,** cu potență antiinflamatorie mare, dar efect analgezic mai slab, **acidul mefenamic** și **acidul niflumic.**

5.7. Oxicamii

Cel mai cunoscut și utilizat dintre oxicami este **piroxicamul,** un inhibitor neselectiv de COX, care la concentrații mari inhibă și funcționalitatea limfocitelor. Are

Scanned with OKEN Scanner

proprietăți antiinflamatoare marcate, similare indometacinei, și este un analgezic și un antipiretic activ.

Caracteristica sa **farmacocinetică** constă în timpul de înjumătățire lung (50-60 de ore), ceea ce permite administrarea sa într-o singură priză zilnică. Este metabolizat hepatic în compuși inactivi și are o circulație enterohepatică, cu posibilitatea utilizării sale la bolnavi cu insuficiență renală.

Este relativ bine suportat, dar **reacțiile adverse**, în special cele gastrointestinale, cresc mult în caz de utilizare în doze mai mari de 20 mg/zi și pe perioade mai lungi.

Tenoxicamul are proprietăți similare piroxicamului, cu un timp de înjumătățire de 72 de ore, fiind relativ bine suportat.

Meloxicamul este înrudit cu piroxicamul și pare să fie mai selectiv pe COX-2 în comparație cu acesta. Ca atare, riscul de afectare digestivă este mult mai mic, la fel și efectul antiagregant plachetar.

5.8. Antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX-2

O grupă relativ recent introdusă în practica clinică este cea a inhibitoarelor selective ale COX-2, denumite în mod generic **coxibi**. Dintre aceștia, cei mai cunoscuți sunt **celecoxib**, **etoricoxib** și **parecoxib** (produs administrat injectabil).

Așa cum s-a menționat și în partea introductivă, **avantajul major** al inhibitoarelor selective de COX-2 constă în **reducerea incidenței și a gravității reacțiilor adverse digestive**, atât de frecvente în cazul antiinflamatoarelor clasice, neselective. Aceasta are valoare cu atât mai mare, cu cât este demonstrat faptul că inhibarea selectivă a COX-2 se asociază cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice comparabile cu ale celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene. La efectul antiinflamator contribuie și legarea relativ mare de proteinele plasmatice (peste 80%). Deoarece nu inhibă COX-1, această clasă de medicamente nu are efect antiagregant plachetar și nu prezintă risc de sângerări.

Din punct de vedere al **reacțiilor adverse**, prezintă un risc mult redus de ulcere gastrice sau duodenale comparativ cu alte antiinflamatoare nesteroidiene. În rest, prezintă reacții adverse comune altor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, alergiile cutaneo-mucoase etc. De asemenea, nu este de neglijat riscul cardiovascular crescut al acestei clase, în speță efectul protrombogen.

Medicamentele din această clasă au timpi de înjumătățire lungi (celecoxibul – 11 ore, etoricoxibul – 22 ore), ceea ce permite administrarea lor într-o singură priză zilnică. După oprirea tratamentului, medicamentele persistă în organism o perioadă de timp aproximativ egală cu de patru ori timpul lor de înjumătățire, deci efectul lor se menține și după ce nu mai sunt administrate.

Scanned with OKEN Scanner

În medicina dentară, clasa AINS este utilizată atât sistemic cât și local (ape de gură, geluri lichide etc.) pentru calmarea durerii asociate unor procese patologice (pulpite, abcese dentoalveolare) sau după intervenții chirurgicale. În durerile postoperatorii, și-au dovedit eficacitatea ibuprofenul în doze de 200-400 mg o dată, naproxenul în doze de 550 mg o dată sau paracetamolul în doze de 500 mg o dată, cu riscuri de toxicitate gastrointestinală reduse datorită folosirii lor pe termen scurt. Foarte utilizată este și asocierea dintre aceste analgezice antiinflamatorii și analgezicele opioide, cum ar fi codeina, tramadolul, hidrocodona sau oxicodona. Această asociere are o bază farmacologică solidă, fiindcă cele două clase de substanțe, respectiv analgezicele non-opioide și cele opioide, au un efect analgezic aditiv și acționează la două niveluri diferite pentru combaterea senzației dureroase. Analgezicele și antiinflamatoarele combat durerea în principal prin mecanism periferic, adică prin interferarea cu producerea de mediatori biochimici care sensibilizează terminațiile nervoase. Analgezicele opioide, în schimb, acționează central, prin scăderea percepției centrale a senzației dureroase, cu scăderea reactivității la aceasta.

Ca dozaj, se asociază de obicei 500 mg de paracetamol sau aspirină cu 15-30 mg de codeină, combinație care combate foarte bine majoritatea durerilor dentare acute. Hidrocodona este mai potentă decât codeina, fiind activă în doze cuprinse între 5 și 10 mg o dată, în asociere cu 200-400 mg ibuprofen. Hidrocodona prezintă dezavantajul unor reacții adverse de tip opioid superioare codeinei.

În general, trebuie reținut că analgezicele non-opioide sunt de primă alegere în durerile de cauză dentară datorită eficacității lor incontestabile. Analgezicele opioide se asociază la persoanele care au o componentă emoțională importantă a durerii lor, dar ele prezintă și un risc de reacții adverse mai mare (amețeli, deprimare psihomotorie, grețuri).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

6. MEDICAȚIA METABOLICĂ

Dr. Oana Andreia Coman

6.1. Calciul și fosfații

Calciul și fosfații, constituenți minerali majori ai osului și care prezintă, de asemenea, roluri importante pentru funcționarea celulară în ansamblu, sunt elemente esențiale în remodelarea osoasă.

Peste 95% din cantitatea totală de calciu (1-2 kg) din organismul unui adult și 85% din cea de fosfați (1 kg) se află în oase, principalul rezervor al acestor minerale. Restul se găsește în sânge, în lichidul extra- și intracelular, fiind în echilibru cu cel osos.

Calciul și fosfații sunt absorbiți la nivel intestinal (duoden și jejunul proximal) într-un procent de aproximativ 30% din cantitatea ingerată. Sunt excretate renal și în mare parte (peste 85%) reabsorbite în tubii contorți distali.

Concentrația serică normală a calciului este de 8,5–10,4 mg/dl, din care aproximativ 50% o reprezintă calciul ionizat, responsabil de activitatea biologică.

Dinamica osoasă este complexă, suferind remodelări constante în timpul vieții, sub influența diferiților factori umorali și hormonali, dintre aceștia hormonii sexuali fiind cei esențiali. Remodelarea fiziologică a osului este un proces de reglare locală și se realizează prin intervenția principalelor tipuri de celule osoase: **osteoblastele**, răspunzătoare de formarea osului, și **osteoclastele**, responsabile de resorbția osoasă.

Hipocalcemia de multiple cauze se manifestă prin **tetanie** cu hiperexcitabilitate musculară, parestezii, convulsii, confuzie mintală. Este o indicație majoră de administrare de săruri de calciu, pe cale parenterală sau orală.

Preparatele parenterale de calciu (Ca) sunt gluconatul de calciu, glubionatul de calciu, levulinatul de calciu și clorura de calciu; ultima, din cauza efectului iritant, nu se injectează decât pe cale intravenoasă.

Dintre formele orale, menționăm: carbonatul de calciu (40% Ca), lactatul de calciu (13% Ca), glubionatul de calciu (6,5% Ca), gluconatul de calciu (9% Ca), levulinatul de calciu, citratul de calciu (17% Ca).

Alături de indicația majoră în **hipocalcemii**, sărurile de calciu pot fi indicate și în **osteoporoză**, definită ca o distrucție osoasă anormală, cu predispoziție la fracturi, precum și în **hiperkaliemie**, caz în care care calciul combate unele efecte miocardice ale concentrațiilor serice mari de potasiu.

6.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase

Principalii reglatori ai homeostaziei calciului și a fosfaților sunt parathormonul sau paratirina (PTH), vitamina D și calcitonina, prin intervenția lor asupra organelor țintă: oase, intestin, rinichi. Alți hormoni – prolactina, hormonul de creștere (GH), insulina, hormonii tiroidieni (T3 și T4), glucocorticoizii și hormonii sexuali – pot fi considerați reglatori secundari ai homeostaziei calciului și fosfaților.

6.2.1. Parathormonul (paratirina)

Paratirina (PTH) este un hormon peptidic secretat de paratiroide. Secreția sa este stimulată de scăderea nivelului calcemiei. Reglează fluxul de calciu și fosfați prin membranele celulare de la nivel intestinal, osos și renal, rezultatul fiind creșterea nivelului calcemiei serice și scăderea fosfatemiei. Efectul osos global al PTH este de creștere a turnover-ului osos sau de stimulare a remodelării osoase (tabel 6.1.)

Tabelul 6.1. Acțiunile PTH, ale vitaminei D și ale calcitoninei asupra metabolismului fosfocalcic și a procesului de mineralizare osoasă

	Parathormon (PTH)	Vitamina D	Calcitonina
Intestin	Crește absorbția calciului și a fosfaților (prin activarea calcifediolului în calcitriol)	Crește absorbția calciului și a fosfaților – prin forma cea mai activă (calcitriol)	Crește absorbția calciului (prin stimularea formării de calcitriol în rinichi)
Rinichi	Scade excreția de calciu (favorizând reabsorbția tubulară distală) În doze mici, crește excreția de fosfați (inhibă reabsorbția tubulară)	Scade excreția de calciu și fosfați prin stimularea reabsorbției tubulare proximale (calcifediol și calcitriol)	Crește excreția de calciu și fosfați prin inhibarea reabsorbției lor tubulare
Oase	În doze mari, crește osteoliza prin stimularea activității osteoclaștilor, cu eliberare de calciu și fosfați în circulație	Stimulează osteogeneza și mineralizarea osoasă normală (calcifediol și calcitriol); în doze mari, stimulează osteoclaștii, cu mobilizarea calciului din oase (calcitriol)	Inhibă osteoliza prin scăderea activității osteoclastelor
Efectele asupra nivelelor serice de calciu și fosfați	Crește calcemia, scade fosfatemia	Crește calcemia și fosfatemia	Scade calcemia și fosfatemia

Scanned with OKEN Scanner

Utilizările terapeutice ale paratirinei au fost inițial ca tratament de substituție al stărilor acute de hipoparatiroidism cu tetanie. Actualmente, se folosesc analogi de sinteză, cum ar fi **teriparatida**, care este utilizată în scop diagnostic al hipoparatiroidismului și, recent, în terapia osteoporozei.

6.2.2. Vitamina D

Vitamina D este, alături de parathormon, un reglator principal al homeostaziei calciului și a fosfaților. Este produsă în piele din 4-dehidrocolesterol sub influența razelor ultraviolete, rezultând **colecalciferolul (vitamina D_3)**. Există și un alt precursor conținut în mucegaiuri și fungi, ergosterolul, care, tot sub influența radiațiilor UV, formează **ergocalciferolul (vitamina D_2)**. Vitamina D (în speță formele D_2 și D_3) este activată în ficat și rinichi, rezultând **calcitriolul**, cel mai activ compus.

Calciferolii se absorb în intestinul proximal în prezența bilei, apoi sunt transportați la ficat incluși în chilomicroni. Circulația în sânge se face sub formă legată de o alfa-globulină specifică, iar depozitarea are loc în ficat și țesutul gras, pentru mai multe luni. Eliminarea se face în special pe cale biliară.

După cum se știe, vitamina D, sub toate formele sale, este esențială în homeostazia calciului și a fosfaților, asigurând creșterea calcemiei și a fosfatemiei. Fiind derivați steroidieni, acționează asupra unor receptori nucleari care aparțin superfamiliei receptorilor steroidieni și, după fixarea de ADN, modulează transcripția genică.

După cum se observă în tabelul 6.1., vitamina D acționează la toate cele 3 niveluri – intestin, rinichi, oase – pentru a menține homeostazia fosfocalcică.

Derivații de vitamină D au **indicații** variate:

- profilaxia și tratamentul **rahitismului** și **osteomalaciei**. Acestea sunt afecțiuni cauzate de un deficit de vitamină D, manifestându-se prin scăderea mineralizării osoase la copii (rahitism) sau la adulți (osteomalacie). Profilaxia rahitismului la sugari se face prin suplimentarea a 400 u.i. vitamină D zilnic. Curativ, în hipovitaminoze, se dau între 4.000 u.i./zi la copii și 2.000 u.i./zi la adulți, în asociere cu preparate de calciu și fosfați și cu o dietă hipercalcică. Se folosesc mai ales colecalciferolul (vitamina D_3) sau ergocalciferolul (vitamina D_2) și mai rar calcifediolul. În formele severe, cu tulburări digestive, sau în urgențe, se pot utiliza preparate injectabile i.m. în doze mari (între 50.000 – 200.000 u.i./zi) câteva zile, cu scăderea ulterioară a dozelor.
- **hipoparatiroidism** – se folosește vitamina D (25.000 – 100 .000 u.i. de 3 ori/săptămână) în asociere cu preparate orale de calciu. Se poate folosi și calcitriolul, cu efect mai rapid de creștere a calcemiei sau **dihidrotahisterolul** (derivat de ergosterol) cu acțiune semnificativă la nivel osos și care nu necesită activare renală, controlată și de PTH.
- **osteoporoză** – vitamina D (400-800 u.i./zi) în asociere cu suplimente orale de calciu poate fi utilizată cu oarecare succes pentru a stimula absorbția intestinală a calciului, deficitară frecvent în caz de osteoporoză. În plus, inhibă secreția de PTH și stimularea turnover-ului osos de către acesta. Studii recente au arătat că atât calcitriolul, cât și analogul său 1 α (OH) D_3 – **alfacalcidol** – cresc masa osoasă și reduc incidența fracturilor.

Scanned with OKEN Scanner

- **osteodistrofia din insuficiența renală cronică** este dată de inhibarea formării de calcitriol, cu perturbarea homeostaziei calciului, al cărui nivel plasmatic scade, și a fosfaților, cărora le cresc nivelurile serice, cu stimularea secundară a secreției de PTH. Se folosește dihidrotahisterol, alfacalcidol sau calcitriol, compuși care nu necesită activare renală.
- **psoriazis** – se folosește **calcipotriolul**, un analog sintetic al calcitriolului, în aplicații topice, în formele ușoare sau medii de psoriazis vulgar.

6.2.3. Calcitonina

Este un hormon peptidic secretat de celulele parafoliculare ale tiroidei mamiferelor.

Ca și pentru PTH și vitamina D, acțiunile sale se manifestă la cele trei niveluri: intestinal, renal și osos, așa cum se observă în tabelul 6.1.

În ansamblu, este un hormon de cruțare a calciului, cu inhibarea eliberării sale din oase și protecția acestora, prin inhibarea activității de resorbție osoasă a osteoclastelor.

Principalele **indicații terapeutice** sunt boala Paget, în care există un turnover osos exagerat și osteoporoza postmenopauză, în care calcitonina este eficientă mai ales când turnover-ul osos este mare. Se folosesc terapeutic calcitonina umană sau de somon (cu durată de acțiune mai lungă și potență mai mare). Acestea se administrează în urgențe subcutanat, intramuscular sau în tratamentul de întreținere, sub formă de spray nazal.

6.2.4. Glucocorticoizii

Aceștia alterează homeostazia minerală osoasă prin antagonizarea acțiunii vitaminei D de creștere a transportului intestinal de calciu, prin stimularea excreției renale de calciu, prin blocarea sintezei de colagen osos și prin creșterea acțiunii PTH de tip osteolitic (efect incert). Se știe că administrarea prelungită de glucocorticoizi induce osteoporoză la adulți și afectează creșterea scheletului la copii (a se vedea 4.3. „Hormonii corticosuprarenalieni").

6.2.5. Estrogenii

Pornind de la observația că estrogenii pot preveni pierderea osoasă accelerată imediat în postmenopauză, s-a avansat ipoteza că aceștia reduc acțiunea de creștere a resorbției osoase a PTH. Prezența de receptori estrogenici la nivel osos sugerează că acești hormoni sexuali au un efect direct asupra procesului de remaniere osoasă. Din aceste considerente, principala utilizare terapeutică a estrogenilor, în ceea ce privește tulburările homeostaziei minerale osoase, este **osteoporoza postmenopauză.**

Scanned with OKEN Scanner

6.3. Fluorul

Fluorul este un halogen larg răspândit în natură sub formă legată, de fluoruri. În organism, se găsește în țesuturile mineralizate, cum ar fi oasele și dinții, sub forma unor cristale de hidroxiapatită.

Subiectul capitolului de față îl reprezintă terapia cu fluor, utilizat sub formă de **fluorură de sodiu**, pentru prevenirea cariilor dentare, terapie care poate fi sistemică sau locală. Practic, prin ingerarea fluorurilor în doze mici pentru efecte sistemice se poate obține un beneficiu pentru dinții pe cale de erupere. În schimb, prin utilizarea locală a comprimatelor sau a drajeelor cu fluor există un beneficiu pentru dinții care au erupt deja. Acest efect poate fi direct, prin contactul cu dinții sau indirect, prin creșterea concentrației de fluoruri în salivă. Pe de altă parte, agenții fluorurați pentru uz local, care au o concentrație mare de fluoruri, pot fi înghițiți, în special de copiii mici, și exercită un efect sistemic asupra dinților care sunt în proces de mineralizare.

Fluorul, alături de alte componente salivare, calciu, fosfați, substanțe antibacteriene, face parte dintre agenții protectori împotriva procesului cariogenetic. Fluorul realizează concentrații foarte mari în salivă și în lichidul crevicular (gingivo-dentar). El se încorporează în smaltul dentar, formând hidroxiapatita, care ameliorează structura cristalină a smaltului, scade solubilitatea acestuia la acizi și ameliorează morfologia dinților. În ansamblu, fluoroapatita crește rezistența smaltului la procesul de demineralizare.

Procesul distrucției dentare implică disoluția fazei minerale, ce constă în principal în cristale de hidroxiapatită de către acizii organici produși prin fermentație bacteriană. Inițierea și progresia procesului cariogen se bazează pe dezechilibrul dintre mineralizare și remineralizare, proces care se află într-o dinamică continuă.

Fluorurile au acțiune cariostatică prin următoarele mecanisme:

- remineralizarea smaltului dentar;
- creșterea rezistenței smaltului dentar la demineralizare;
- acțiune antiplacă prin efect antienzimatic și antibacterian, cu reducerea aderenței plăcii bacteriene la smalț și a capacității microorganismelor din placă de a produce acizi.

Teorii mai vechi susțineau că esențială în scopul prevenirii cariilor este administrarea de fluoruri, fie prin fluorurarea apei potabile, fie prin administrarea sistemică a acestora, doar în perioada preeruptivă (la gravide, sugari și copii mici), înaintea calcificării smaltului. În prezent, s-a constatat utilitatea fluorurilor, administrate atât pre- cât și post- eruptiv, pentru prevenirea tuturor tipurilor de carii (de suprafață, fisurale sau cavitare).

Cea mai larg utilizată și eficace metodă de profilaxie a cariilor la copii în perioada preeruptivă este consumul de apă potabilă îmbogățită cu fluor în concentrație de minim 1 ppm. Dacă apa are un conținut de fluor mai mic de 0,6 ppm, este necesară suplimentarea orală cu fluor, în cantitățile prezentate în tabelul 6.2.

Aplicarea locală a preparatelor cu fluor post-eruptiv este eficace pentru protejarea dentinei de demineralizare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 6.2. Dozajul de suplimentare a fluorurilor recomandat de Asociația Dentară Americană, în funcție de concentrația de fluoruri (ppm) în apa de băut

Vârstă (ani)	< 0,3	0,3-0,6	>0,6
0-0,5	0	0	0
0,5-3	0,25	0	0
3-6	0,5	0,25	0
6-<16	1	0,5	0

Există multiple preparate cu fluoruri. Unele sunt destinate utilizării la domiciliu, cum ar fi soluțiile de fluorură de sodiu 0,02% pentru clătirea zilnică a gurii, soluții de 0,05% utilizate săptămânal sau lunar și paste de dinți fluorurate, care trebuie utilizate de trei ori pe zi.

Alte fluoruri se condiționează sub formă de soluții, geluri sau paste, utilizate profesional și aplicate de două ori pe an de un dentist sau igienist dentar. Aceste preparate conțin fluoruri în concentrații mai mari: 2% fluorură de sodiu sau fluorură fosfatică acidulată ce conține 1,23% fluor și 0,1 mol/l de acid ortofosforic și are un pH de 3. pH-ul acid favorizează captarea mai rapidă a fluorurii de către smaltul dentar, iar prezența ortofosfatului previne dizolvarea smaltului de către componenta ionică a preparatului.

Aplicarea acestor soluții sau geluri este precedată de o curățare (tip polish) a coroanelor dentare, iar agentul se aplică ulterior timp de patru minute. Procedura se repetă de două ori pe an. Deoarece acești agenți utilizați în cabinetul dentar conțin concentrații relativ mari de fluoruri, medicul trebuie să ia precauțiile necesare pentru a împiedica ingestia lor accidentală.

Utilizarea de fluoruri administrate sistemic în doze mari, în perioada dezvoltării dinților, mai ales în condițiile în care în apa potabilă fluorul se află în concentrații de peste 1 ppm, poate determina fluoroză dentară. În exces, fluorul afectează faza de mineralizare a smaltului dentar Apare o hipomineralizare a smaltului dentar, care poate avea diferite grade de severitate, de la simple pete albe opace până la pete sau striații maronii sau chiar depresiuni ale smaltului. Aceste depresiuni sunt de fapt defecte secundare posteruptive, mai degrabă decât hipoplazii reale ale smaltului dentar. Hipomineralizarea se produce mai ales în treimea externă a smaltului. Perioada critică de apariție a fluorozei este în faza secretorie de dezvoltare a smaltului dentar la copii, deoarece ametoblastele sunt cele mai sensibile celule la acțiunea fluorului. În acest proces, sunt interesați mai ales caninii, premolarii și molarul II și, în măsură mai mică, incisivii și primul molar.

Prevenirea fluorozei se face prin oprirea utilizării de suplimente cu fluor în comunitățile în care nivelul de fluoruri al apei de băut este corespunzător. De asemenea, se pare că fluoroza apare mai frecvent dacă se începe suplimentarea cu fluoruri din primul an de viață.

Pe parcursul anilor, s-au făcut studii privind posibila toxicitate a fluorului în utilizare cronică, mai ales sub forma apei de băut. Metaanalizele publicate nu au identificat o legătură directă între expunerea la fluor și riscul de fractură de șold sau osteosarcom, disfuncții renale sau boli cardiace. Totuși, problema rămâne deschisă, impunându-se o utilizare rațională a preparatelor cu fluor.

Scanned with OKEN Scanner

6.4. Medicația osteoporozei

6.4.1. Bifosfonații

Bifosfonații sunt analogi de pirofosfat și, din punct de vedere structural, există molecule care nu conțin gruparea amino (ex. **etidronat sodic**) și o altă clasă de amino-bifosfonați (ex. **alendronat sodic, risedronat sodic, ibandronat sodic, pamidronat disodic, zoledronat**), care au o potență superioară.

Acțiunea lor majoră constă în inhibarea resorbției osoase mediate de osteoclaști, cu scăderea numărului și activității acestora și creșterea densității osoase. Diferențierea osteoblastelor necesită, printre altele, prezența citokinelor eliberate de osteoclaste, în cadrul așa-numitului turnover fiziologic. Din acest motiv, formarea osteoblaștilor este legată de resorbția osoasă prin osteoclaști și, indirect, prin scăderea numărului osteoclaștilor este redusă formarea osoasă. Se produce, de fapt, o blocare a turnover-ului fiziologic osos, cu apariția așa-ziselor „oase de porțelan", care sunt ușor casabile. Acest mecanism este responsabil, cel puțin în parte, de apariția osteonecrozei de mandibulă/maxilar și de fracturile femurale subtrohanteriene atipice după un tratament de minim cinci ani cu bifosfonați.

Mecanismul lor de acțiune este incomplet elucidat. După ce sunt încorporați în matricea osoasă, inhibă activitatea osteoclastelor și le crește apoptoza. Sunt astfel întârziate formarea și dizolvarea cristalelor de hidroxiapatită, crescându-le stabilitatea. În plus, amino-bifosfonații inhibă pirofosfat-sintetaza, enzimă implicată în ciclul mevalonatului și în sinteza colesterolului.

Farmacocinetica bifosfonaților diferă în funcție de calea lor de administrare. Cei orali au o biodisponibilitate de sub 10% din doza administrată, cu scăderea ei suplimentară sub influența alimentelor. De aceea, bifosfonații orali se administrează dimineața, cu două ore înaintea micului dejun, cu aprox. 200 ml de apă plată, ingestie urmată de 30 minute în care pacientul păstrează poziția ortostatică. Datorită acestei slabe biodisponibilități după administrarea orală, riscul de osteonecroză de mandibulă/maxilar este redus pentru bifosfonații orali, chiar și pentru cei mai potenți (alendronat sodic, risedronat sodic). În schimb, bifosfonații administrați intravenos la intervale de trei luni (ibandronat sodic) sau un an (pamidronat disodic, zaledronat) se concentrează într-un procent de aprox. 40% din doză la nivel osos, unde pot persista chiar și 10 ani. De aceea, în cazul acestora din urmă, riscul de osteonecroză de mandibulă/maxilar este maxim, mai ales pentru pamidronat, care are potența maximă.

Bifosfonații se utilizează terapeutic în bolile în care există un turnover osos ridicat și o activitate osteolitică excesivă, cum ar fi osteoporoza de menopauză sau post-terapeutică, boala Paget, metastazele osoase, mai ales din cancerele de sân, sau hipercalcemiile patologice care însoțesc afecțiunile neoplazice. În osteoporoză, cel mai frecvent se utilizează alendronatul și risedronatul, care au demonstrat eficacitate clinică prin scăderea semnificativă a incidenței fracturilor și creșterea densității osoase.

Principalele reacții adverse ale bifosfonaților orali sunt tulburările gastrointestinale, în special esofagita și/sau gastrita, alături de dureri musculo-scheletale. Osteonecroza de mandibulă, și mai rar de maxilar, apare mai ales după

Scanned with OKEN Scanner

administrarea îndelungată și în doze mari de bifosfonați intravenoși. Pentru preparatele orale, incidența este de 1/100.000 persoane per ani expunere O altă reacție adversă este reprezentată de fracturile femurale subtrohanteriene atipice. Datorită faptului că aceste reacții adverse severe apar cel mai frecvent după un tratament prelungit cu bifosfonați, este recomandabil ca aceștia să nu se administreze pe o perioadă mai lungă de cinci ani.

6.4.2 Denosumab

Denosumab-ul este un anticorp monoclonal uman tip IgG care se fixează cu mare afinitate și specificitate de RANKL și îi inhibă legarea de receptorul său de pe osteoclaste. Acesta previne interacțiunea RANKL/RANK și inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclaștilor, reducând astfel resorbția osoasă atât la nivelul osului cortical, cât și al celui trabecular. Rezultatul final va fi inhibarea resorbției osoase.

Denosumab-ul se administrează o dată la șase luni sub forma unei injecții subcutanate. Este indicat în tratamentul osteoporozei postmenopauză și al unor cancere cu potențial metastazant osos (prostată).

Osteonecroza de mandibulă și/sau maxilar este un fenomen descris în anul 2002, fiind definită ca o necroză avasculară de maxilar (1/3 cazuri) sau mandibulă (mai frecvent, prin microtraumatisme locale în procesul masticației).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența unui os expus în zona maxilofacială care nu se vindecă în opt săptămâni de tratament, precedat de durere, edem, infecție locală, distrucție tisulară, manifestări apărute la un pacient aflat în tratament curent sau anterior cu inhibitori de osteoclaști și fără istoric de radioterapie locală.

Această afecțiune apare mai frecvent la pacienții tratați cu doze mari de bifosfonați potenți sau Denosumab, pe durate lungi de timp, ca adjuvanți în terapia metastazelor osoase din diferite neoplazii. Riscul este cu atât mai mare, cu cât persoanele în cauză asociază și tratament cu alte citostatice, cu glucocorticoizi, sunt fumători sau diabetici, precum și dacă au o igienă locală deficitară, boli dentare preexistente sau suferă intervenții de chirurgie dento-alveolară, extracții dentare multiple cu defecte ale osului alveolar sau implante.

În fiziopatologia acestei afecțiuni, sunt implicați mai mulți factori, cum ar fi: infecția/inflamația locală (boala parodontală/periapicală), necroza osoasă secundară tratamentului cu inhibitori de osteoclaști, care inhibă remodelarea osoasă, cu scăderea activității osteoclaștilor, scăderea angiogenezei și a reparației vasculare și scăderea apărării antiinfecțioase, prin inhibarea migrării macrofagelor de către aceste medicamente.

Societatea Americană de Cercetare Osoasă a elaborat un plan de măsuri profilactice și terapeutice pentru această afecțiune apărută relativ recent, după introducerea în terapie a inhibitorilor de osteoclaști.

Ca **măsuri profilactice** se indică:

- Control stomatologic înaintea începerii terapiei cu inhibitori de osteoclaști și apoi la fiecare șase luni;

Scanned with OKEN Scanner

- *Preventive dentistry*: extracția dinților irecuperabili (apoi, se așteaptă cicatrizarea 14-21 zile);
- Plan riguros de îngrijire orală (m.a. la pacienții cu neoplazii);
- Igienă dentară riguroasă (ape de gură etc.);
- Infecțiile orale active trebuie tratate corect;
- Controlul cariilor și tratamente dentare conservatoare;
- Atenție sporită la traumatismele mucoase cronice;
- Evitarea procedurilor dentare invazive;
- Raportarea promptă a durerii orale, edemului, a unei ulcerații refractare;
- Evitarea fumatului, alcoolului.

În cazul în care este necesară o **procedură dentară invazivă**, se recomandă următorul **protocol de abordare**:

Se pot face implante la pacienții care sunt tratați cu bifosfonați oral de mai puțin de patru ani și care nu au factori de risc clinici;

Se oprește tratamentul cu bifosfonați cu două luni anterior procedurii dentare invazive (extracție, implant) dacă pacientul a fost tratat peste patru ani sau a luat concomitent și glucocorticoizi sistemici;

Se oprește tratamentul cu Denosumab cu șase luni anterior procedurii dentare invazive;

Terapia antiresorbtivă se poate relua când osul s-a vindecat.

Majoritatea centrelor de specialitate recomandă, însă, evitarea oricărei proceduri invazive (chirurgie dento-alveolară, extracții dentare multiple, implanturi, apicoectomii etc.) dacă pacientul a primit trei doze de bifosfonați pe cale intravenoasă. Tratamentele alternative, cum ar fi cele endodontice, sau conservative parodontale ar trebui încercate. Dacă este necesară o extracție dentară, se recomandă decoronarea dintelui și extracția lui doar când este complet acoperit de țesutul gingival. Extracția dintelui atunci când este încă inclavat în os crește riscul de apariție a osteonecrozei de mandibulă/maxilar.

Tratamentul recomandat în cazul apariției osteonecrozei de mandibulă/maxilar este optim să fie conservator, având în vedere că în prezent se consideră că această afecțiune nu este vindecabilă.

Se recomandă:

- Oprirea tratamentului antiresorbtiv osos;
- Debridare locală cu rezecția osului alterat;
- Ape de gură cu clorhexidină sau apă oxigenată;
- Aplicare de ozon local;
- Oxigen hiperbaric;
- Antibioterapie sistemică (5-7 zile);
- Pentoxifilină;
- Vitamina E oral;
- Teriparatidă (hormon paratiroidian recombinant);
- PRP- *platelet rich plasma* – adjuvant al procedurilor de chirurgie orală.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

7. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL

Dr. Oana Andreia Coman

Miometrul este mușchiul uterin care posedă un automatism intrinsec, manifestat prin depolarizare și contracții spontane. Activitatea miometrului este controlată de sistemul nervos autonom, simpatic și parasimpatic, precum și de prostaglandine și oxitocină, prin acționarea unor receptori specifici de pe suprafața celulelor musculare netede miometriale.

Excitarea receptorilor alfa$_1$-adrenergici stimulează contracția miometrului, iar a receptorilor beta$_2$-adrenergici provoacă relaxarea acestuia. Acetilcolina stimulează contracția miometrială prin acțiune pe receptorii muscarinici. Prostaglandinele (PGE și PGF) stimulează contracția miometrială prin acțiune pe receptorii prostaglandinici, iar oxitocina stimulează, de asemenea, contractilitatea uterină prin acțiunea pe receptorii specifici pentru oxitocină.

Reactivitatea miometrului este influențată de echilibrul hormonilor sexuali, în sensul că estrogenii stimulează contracția uterină, pe când progestativele o inhibă.

7.1. Ocitocicele

Ocitocicele sunt medicamente care stimulează musculatura netedă uterină. În general, uterul gravid este mai sensibil la acțiunea ocitocicelor, reactivitatea fiind maximă în preajma nașterii.

Oxitocina și **prostaglandinele** cresc predominant contracțiile fazice, ritmice, ale uterului, fiind indicate pentru inducerea și susținerea travaliului sau pentru provocarea avortului terapeutic.

Derivații de ergot: ergometrina și metilergometrina măresc predominant tonusul uterin, fiind folosite pentru prevenirea sau oprirea metroragiilor postpartum sau postabortum.

Oxitocina este un hormon peptidic secretat de neurohipofiză, care în mod fiziologic intervine în declanșarea travaliului și în reflexul de ejecție a laptelui. În a doua

jumătate a sarcinii, crește expresia receptorilor pentru oxitocină la nivelul celulelor miometriale, iar miometrul devine astfel mai sensibil la acțiunea stimulantă a oxitocinei endogene.

Aceasta acționează pe receptori specifici cuplați cu proteinele G, cu activarea sistemului mesager secund fosfatidil-inozitol-calciu și stimularea contracției mușchiului neted uterin. Oxitocina stimulează și eliberarea de prostaglandine și leucotriene, care cresc contractilitatea uterină.

Este **indicată** pentru inducerea travaliului pe cale vaginală în caz de riscuri majore pentru mamă și făt, iar în perioada imediat postpartum poate fi utilă pentru controlul hemoragiilor uterine după naștere transvaginală sau cezariană. Uneori, este utilizată și pentru declanșarea avorturilor în al doilea trimestru de sarcină.

Prostaglandinele sunt autacoide fiziologice produse în multe țesuturi, pornind de la acidul arahidonic pe calea ciclooxigenazei 1 (COX1) – (a se vedea 5. „Analgezicele, antipireticele și antiinflamatoarele nesteroidiene").

Prostaglandina E_2 (PGE_2) și Prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) au acțiune ocitocică puternică și determină contracții uterine fazice pe tot parcursul sarcinii, administrarea lor putând induce naștere și avort.

Alcaloizii din ergot - secara cornută *(Claviceps purpurea)* – au acțiune stimulantă uterină prin acționarea pe receptorii $alfa_1$-adrenergici și serotoninergici. Dintre preparatele folosite pentru acțiunea uterotonică, sunt de menționat **ergometrina maleat (Ergomet)** care este un alcaloid natural, ce se injectează i.m. sau i.v., **metilergometrina,** un produs de sinteză mai activ decât ergometrina, **ergonovina (Ergotrat)** și **metilergonovina (Methergine)**, care se pot administra oral sau parenteral. Ultimele două substanțe active au acțiune mai selectivă pe uter.

Acești derivați de ergot sunt **indicați** pentru profilaxia și tratamentul hemoragiilor postpartum și postabortum.

7.2. Tocoliticele

Tocoliticele sunt medicamente care provoacă relaxare miometrială și împiedică contracțiile uterine. Sunt **indicate** pentru profilaxia și tratamentul iminenței de avort sau de naștere prematură.

Există mai multe clase de tocolitice:

- stimulantele $beta_2$-adrenergice care acționează pe receptorii $beta_2$ de la nivelul uterului, cu consecințe relaxante;
- inhibitorii secreției prostaglandinelor, reprezentați de unele antiinflamatoare nesteroidiene.

Stimulantele $beta_2$-adrenergice relaxează uterul și inhibă contracțiile uterine, fiind utile atât în iminența de avort și de naștere prematură, cât și în caz de hiperkinezie în timpul travaliului sau pentru pregătirea operației cezariene.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt **indicate** în urgențe, în perfuzie intravenoasă (sub supraveghere medicală). Pentru întreținerea efectului, se recomandă injecții intramusculare, subcutanate, administrare orală sau rectală. Pentru efectul tocolitic, sunt de ales beta$_2$-stimulantele selective, cum ar fi salbutamolul, terbutalina sau ritodrina, care este un uterorelaxant selectiv.

Beta$_2$-stimulantele pot produce reacții adverse prin pierderea selectivității și acțiunea pe receptorii β_1-adrenergici. Acestea se pot manifesta prin tahicardie, palpitații, tremor, anxietate, sudorație, greață, vomă, retenție hidrosalină, hiperglicemie și hipokaliemie.

Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă sinteza de prostaglandine uterostimulatoare. Sunt indicate pentru prevenirea nașterii premature și pentru ușurarea simptomelor dismenoreei. **Indometacina**, în doze de 25 mg, sau **ibuprofenul**, în doze de 400 mg, sunt de preferat aspirinei, care este activă în doze mai mari, are durată scurtă de acțiune și, în plus, poate agrava sângerările uterine prin inhibarea agregării plachetare.

Totuși, antiinflamatoarele nesteroidiene nu se administrează în ultimele săptămâni de sarcină, deoarece favorizează închiderea canalului arterial la făt.

Alcoolul etilic, în doze mari, are proprietăți tocolitice marcate. La concentrații plasmatice de 150 mg la 100 ml, inhibă complet contracțiile uterine. Dozele mai mici, administrate oral sub formă de băuturi alcoolice concentrate, pot fi utile pentru calmarea colicilor uterine ale dismenoreei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

8. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Dr. Liliana Stanciu

În afecțiunile cardio-vasculare (insuficiență cardiacă, boală cardiacă ischemică, tulburări de ritm, hipertensiune arterială, ateroscleroză etc.), se folosesc numeroase **grupe de medicamente**, cu acțiuni farmacologice complexe. Aceste medicamente pot influența atât actul stomatologic, cât și efectul unor substanțe medicamentoase folosite în practica stomatologică, mai ales că administrarea lor este cronică, adesea pentru toată viața.

8.1. Medicația insuficienței cardiace

Insuficiența cardiacă este un sindrom determinat de incapacitatea cordului de a menține debitul circulator adecvat nevoilor tisulare. Are diverse etiologii, mai frecvente fiind boala cardiacă ischemică și hipertensiunea arterială (HTA). Clinic, se caracterizează prin stază venoasă și debit cardiac scăzut, implicând, în afara suferinței cardiace, și o serie de **mecanisme compensatorii**.

În insuficiența cardiacă, contracția ventriculară este frecvent insuficientă, ceea ce determină debit cardiac scăzut și hipoperfuzie tisulară. Totodată, la sfârșitul sistolei rămâne în ventriculul stâng un volum de sânge (volum rezidual), ceea ce va face ca volumul de sânge primit în diastola următoare să fie diminuat, cu producerea stazei retrograde. Consecutiv, apar stază pulmonară și cianoză, iar ulterior (în evoluție) stază hepatică cu hepatomegalie și stază periferică cu edeme.

Mecanismele compensatorii care intervin în patogenia insuficienței cardiace au inițial rol adaptativ, dar în evolutie duc la modificări hemodinamice sau miocardice. Dintre aceste mecanisme, au rol important **hipersimpaticotonia** și **activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.**

Hipersimpaticotonia determină stimularea cordului și implicit tahicardie (stimulare β_1) cu creșterea consumului miocardic de oxigen, plus vasoconstricție periferică (stimulare α) cu creșterea rezistenței în fața cordului și creșterea postsarcinii.

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron determină atât creșterea „producției" de angiotensină, cât și retenție hidrosalină. Creșterea cantității de angiotensină duce în timp la modificări celulare miocardice și modificări ale formei ventriculului stâng, cu consecințe nefavorabile în evoluția insuficienței cardiace, fenomen cunoscut sub numele de **remodelare miocardică**.

Mecanismul propriu-zis de producere a insuficienței cardiace este incomplet cunoscut, dar se discută tot mai mult despre o **perturbare a fluxului ionilor de calciu la nivelul celulei miocardice**.

Există diverse clasificări și diverse forme de insuficiență cardiacă. Mai frecvent, se discută despre insuficiența cardiacă de tip sistolic și de tip diastolic sau despre insuficiența cardiacă cronică și acută. **Insuficiența cardiacă de tip sistolic** se caracterizează prin deficit de contractilitate, fracția de ejecție (FE) fiind scăzută. **Insuficiența cardiacă de tip diastolic** apare îndeosebi la hipertensivi sau la vârstnici și se caracterizează prin deficit de relaxare a miocardului (în diastolă), fracția de ejecție fiind normală. **Insuficiența cardiacă cronică** este o afecțiune întâlnită frecvent în practica clinică, iar **insuficiența cardiacă acută** este fie o formă de insuficiență cardiacă cu debut acut, fie o agravare a insuficienței cardiace cronice.

În tratamentul insuficienței cardiace se utilizează:

- **medicamente inotrop pozitive** (digitalice; alte inotrop pozitive);
- **vasodilatatoare** (inhibitori ai enzimei de conversie, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină, nitrați organici, hidralazină);
- **alte medicamente folosite în tratamentul insuficienței cardiace** (diuretice, betablocante, inhibitori ai receptorilor SGLT2, alți compuși).

8.1.1. Medicamentele inotrop pozitive

Medicamentele inotrop pozitive, reprezentate de **glicozidele tonicardiace** (digitalice) și de **alte substanțe cu efect inotrop pozitiv** (amine beta-simpatomimetice, aminofilină, amrinonă, milrinonă), sunt substanțe care cresc forța de contracție a miocardului insuficient, fiind utile în diferite forme de insuficiență cardiacă.

Efectul inotrop pozitiv apare consecutiv creșterii disponibilului ionilor de calciu la nivelul celulei miocardice și se realizează prin mecanisme diferite, reprezentate de:

- blocarea ATP-azei Na^+/K^+-dependente de la nivelul membranei celulei miocardice (sarcolemei), în cazul glicozidelor tonicardiace;
- stimularea adenilat-ciclazei, cu creșterea concentrației de AMPc, în cazul betasimpatomimeticelor;
- blocarea fosfodiesterazei și, consecutiv, creșterea concentrației de AMPc, în cazul amrinonei, milrinonei și aminofilinei.

8.1.1.1. Glicozidele tonicardiace

Glicozidele tonicardiace, cunoscute și sub denumirea de **digitalice sau tonicardiace**, sunt medicamente care **produc stimularea contracției miocardice și deprimarea conducerii atrio-ventriculare**, efecte utile terapeutic în

insuficiența cardiacă și în tahiaritmii supraventriculare reprezentate de fibrilație atrială și flutter atrial.

Denumirea de glicozide cardiace sau digitalice a fost dată de William Withering în 1785. Substanțele din această categorie sunt de proveniență vegetală, obținute din plante ca *Digitalis purpurea* (digitoxina) sau *Digitalis lanata* (digoxina, lanatosidul C). Denumirea de **glicozid** se datorează faptului că în structura acestora există o **legătură ozidică** ce leagă două componente, una neglucidică numită **aglicon** sau **genină** si alta **glucidică** (fig. 8.1)

Agliconul (genina), cu structură de steroid, este partea activă molecular. Are atașat în poziția 17 un inel lactonic (nucleu pentagonal, nesaturat, dublu oxigenat) important pentru acțiune și poate conține 1-5 grupări hidroxil în diferite poziții. Grupările hidroxil conferă **polaritatea substanței**. Cu cât numărul lor este mai mare, substanța este mai polară, deci mai puțin liposolubilă, având prin urmare o absorbție digestivă mai scăzută.

Partea glucidică este formată din 1-4 zaharuri specifice (digitoxoză, ramnoză, cimaroză) și este legată ozidic în poziția 3 a agliconului. Această componentă influențează solubilitatea glicozidului și implicit potența, calea de administrare, instalarea efectului, durata acțiunii și rata excreției.

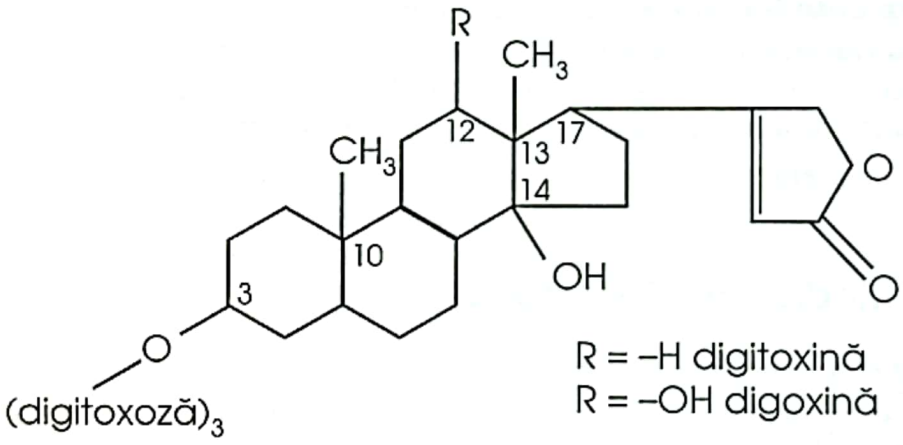


Fig. 8.1. Structura chimică a glicozidelor tonicardiace.

Glicozidele utilizate ca tonicardiace în decursul timpului sunt: **digitoxina** (extrasă din frunzele de *Digitalis purpurea*); **digoxina, lanatozidul C** și **deslanozidul** (extrase din frunzele de *Digitalis lanata*); **ouabaina** și **strofantina G** (extrase din *Strophantus gratus*); **metildigoxina** (derivat semisintetic). Efectele farmacodinamice ale acestora sunt comune, dar din punct de vedere farmacocinetic și implicit al riscurilor toxice există diferențe semnificative între ele. Din aceste considerente, în timp s-a renunțat practic la strofantină și s-a restrâns utilizarea digitoxinei și a altor compuși, actualmente folosindu-se frecvent digoxina.

Efectele farmacodinamice ale tonicardiacelor se produc prin acțiune directă asupra celulelor miocardice. Administrate în doze terapeutice la *persoane sănătoase*, nu produc efecte semnificative. Pot produce ușoară bradicardie și ușoară scădere a conducerii atrio-ventriculare, plus vasoconstricție. Administrate **la bolnavul cu insuficiență cardiacă**, determină efecte importante, datorate faptului

Scanned with OKEN Scanner

că **tonicardiacele influențează toate proprietățile cordului** – scad automatismul și conductibilitatea, cresc excitabilitatea și contractilitatea. **Scăderea automatismului**, cunoscută ca **efect cronotrop negativ**, se realizează pentru dozele terapeutice medii prin creșterea tonusului vagal la nivelul nodului sinusal, iar pentru doze mari prin acțiune directă pe cord. **Scăderea conductibilității**, cunoscută ca **efect dromotrop negativ**, este mai importantă la nivelul nodului atrioventricular și justifică utilitatea digitalicelor în tahiaritmii supraventriculare ca fibrilația și flutterul atrial. **Creșterea excitabilității**, cunoscută ca **efect batmotrop pozitiv**, se produce atât la nivelul sistemului excito-conductor, cât și la nivelul miocardului contractil și poate determina apariția unor focare de automatism ectopic, respectiv aritmii ectopice. **Creșterea contractilității**, adică **efectul inotrop pozitiv**, reprezintă principala acțiune a digitalicelor și conduce la creșterea debitului cardiac. Creșterea forței de contracție a miocardului nu se însoțește de creșterea ci, dimpotrivă, de scăderea consumului miocardic de oxigen.

Acțiunea tonicardiacelor se produce atât la nivelul miocardului atrial, cât și al celui ventricular, dar consecințele hemodinamice ale ameliorării funcției miocardului ventricular sunt mai mari. Prin **efectul inotrop pozitiv**, digitalicele ameliorează forța de contracție a miocardului, cresc debitul cardiac și, consecutiv, perfuzia tuturor organelor. Ameliorarea perfuziei renale reduce hipoxia la acest nivel, scăzând producția de renină și, implicit, retenția de sodiu (care favorizează edemele). Totodată, ameliorarea contracției miocardice duce la diminuarea volumului de sânge rezidual existent în ventriculi la sfârșitul sistolei, cu diminuarea stazei pulmonare, diminuarea stazei sistemice, dispariția cianozei, hepatomegaliei și edemelor. Ameliorarea condițiilor hemodinamice duce la diminuarea hipersimpaticotoniei și, consecutiv, la vasodilatație.

Mecanismul de acțiune al tonicardiacelor constă în **inhibarea Na^+/K^+-ATP-azei membranare de la nivelul celulelor miocardice.** În condiții normale, Na^+/K^+-ATP-aza membranară asigură transportul energo-dependent al ionilor de Na^+ și K^+ prin această membrană, adică realizează pomparea a $3Na^+$ în afara celulei și introducerea a $2K^+$ în celulă. Inhibarea acestei pompe ionice produce acumularea ionilor de sodiu intracelular, ceea ce duce la schimbul ionic de Na^+ intracelular cu Ca^{2+} extracelular în proporție de 3/1 (ies din celulă 3 ioni de Na^+ și intră un ion de Ca^{2+}), cu creșterea concentrației de calciu intracelular. Consecutiv, scade activitatea schimbătorului de sodiu-calciu (proteină membranară cunoscută sub denumirea NCX), iar ionii de calciu nu mai sunt expulzați din celulă. Pentru menținerea homeostaziei calciului în celulă, se produce captarea ionilor de calciu în reticulul endoplasmatic, cu creșterea depozitelor de calciu intracelular.

Calciul din depozitele intracelulare este eliberat brusc printr-un canal de calciu numit receptor pentru ryanodină care este foarte sensibil la pătrunderea calciului în celula miocardică în faza de platou a potențialului de acțiune. Ca urmare, se produce creșterea bruscă a concentrației calciului citoplasmatic, care va determina cuplarea actinei cu miozina și producerea contracției fibrei miocardice. Cu cât depozitele intracelulare de calciu sunt mai mari, cu atât forța de contracție a miocardului este mai mare (crește inotropismul).

Tot ca urmare a inhibării Na^+/K^+-ATP-azei membranare se produce o pierdere de potasiu din celulele miocardice, ceea ce explică, în parte, favorizarea automatismului ectopic cu riscul apariției aritmiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Au fost descrise mai multe tipuri de Na^+/K^+-ATP-ază membranară, cu afinitate diferită față de digitalice. Unele reacții adverse (tulburări digestive, tulburări de vedere) ar putea fi determinate de inhibarea Na^+/K^+-ATP-azei localizată la nivel digestiv sau ocular.

Modificările electrofiziologice menționate mai sus se traduc prin **modificări ale electrocardiogramei (EKG)** care constau în:

- alungirea intervalului PR sau PQ, explicată prin scăderea conducerii atrio-ventriculare;
- scurtarea intervalului QT (numit și sistolă electrică) explicată prin faptul că digitalicele scurtează durata potențialului de acțiune;
- diminuarea înălțimii undei T și modificarea segmentului ST, care apare subdenivelat cu concavitatea în sus (aspect „în covată").

Toate aceste modificări sunt cunoscute ca **semne de impregnare digitalică**, fără să reprezinte semne de supradozare digitalică. Modificările undei T și segmentului ST trebuie deosebite de modificările ce apar în condiții de ischemie.

Farmacocinetica digitalicelor se corelează, în mare măsură, cu liposolubilitatea compușilor din această categorie și, implicit, cu structura lor chimică.

Digitoxina are în moleculă o singură grupare hidroxil (ca substituent la nucleul steroidian), prin urmare este puțin polară și bine liposolubilă. De aceea, se absoarbe digestiv aproape integral (90-100%), se fixează în proporție mare pe proteinele plasmatice (97%) și este metabolizată în proporție mare (70%). Are timp de înjumătățire lung, de aproximativ șapte zile.

Digoxina are două grupări hidroxil, este mai polară, deci mai puțin liposolubilă. Consecutiv, se absoarbe digestiv în proporție mai mică și variabilă (40-80%, în funcție de calitatea preparatului farmaceutic și de factori ce țin de pacient – ex. tranzitul intestinal), se leagă mai puțin de proteinele plasmatice (25%), se metabolizează limitat (30%) și se elimină ca atare renal, în proporție mare (70%). La vârstnici și în prezența afecțiunilor renale, se indică reducerea dozelor. Timpul de înjumătățire este de 1,6 zile.

Caracteristicele farmacocinetice ale tonicardiacelor influențează concentrația plasmatică, de care depind efectele terapeutice, dar și cele toxice. În ceea ce privește epurarea digitalicelor, cantitatea eliminată în unitatea de timp este proporțională cu cantitatea totală de digitalic din organism (cinetică de ordinul I), epurarea fiind totală într-un interval de timp echivalent cu de patru ori timpul de înjumătățire ($4 \times T_{1/2}$).

Indicațiile digitalicelor sunt: insuficiența cardiacă cronică (îndeosebi cea prin disfuncție sistolică), insuficiența cardiacă acută (edem pulmonar acut cardiogen), tulburări de ritm supraventriculare reprezentate de fibrilație atrială, flutter atrial.

Datorită particularităților farmacocinetice, tratamentul digitalic trebuie început cu doze mari timp de câteva zile, până la realizarea concentrațiilor eficace și a compensării. Acesta reprezintă tratamentul de atac, denumit și digitalizare. Apoi, se continuă cu doze mai mici (tratament de întreținere) timp îndelungat, adesea toată viața, sub supraveghere medicală, deoarece riscul de supradozare este mare.

Digoxina este condiționată sub formă de comprimate a 0,25 mg și fiole a 0,5 mg. În insuficiența cardiacă cronică, se administrează oral, doza de atac la pacientul nedigitalizat fiind de 0,5 – 1 mg/zi timp de 2-3 zile, sub control medical, după care se continuă cu doza de întreținere (de regulă, 0,25 mg/zi). La vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală cronică, se folosesc doze mai mici (de regulă, 0,125 mg/zi). În cazuri de urgență, la pacientul nedigitalizat, se indică administrarea intravenoasă,

Scanned with OKEN Scanner

injectându-se lent, diluat, cu prudență 0,5 mg Digoxin; se repetă, dacă este cazul, 0,25–0,5 mg după 4-12 ore; ulterior, se continuă cu tratamentul cronic de întreținere.

Toxicitatea glicozidelor tonicardiace este relativ mare. Dozele terapeutice pentru digitalice sunt apropiate de cele toxice, ceea ce semnifică un **indice terapeutic mic**, respectiv 2,8–3. Reacțiile toxice pot să apară atât în timpul tratamentului de atac, dacă se administrează doze prea mari sau la intervale scurte, cât și în tratamentul cronic, dacă apare acumularea tonicardiacului în cantități toxice. În administrare acută, pericolul este mai mare pentru digitalicele cu acțiune rapidă injectate intravenos (ex. strofantina, care s-a scos din uz din aceste considerente), iar în tratamentul cronic, riscul este mai mare pentru digitalicele cu epurare lentă, respectiv digitoxina. Ca urmare, **în practica medicală, se utilizează digoxina** (injectabil, în situațiile de urgență, sau oral, în tratamentul cronic), întrucât are risc toxic mai redus.

Reacțiile adverse ale tonicardiacelor, mai evidente în cazul tratamentului cronic (persoane digitalizate), constau în:

- **manifestări digestive** (anorexie, greață, vărsături, diaree). Deseori, apare **hipersalivație**, care trebuie să atragă atenția și stomatologului, întrucât poate fi unul din primele semne ale supradozării digitalice;
- **manifestări cardiace – tulburări de ritm** (extrasistole ventriculare, bigeminism, trigeminism, salve de extrasistole ventriculare și chiar fibrilație ventriculară) și **tulburări de conducere miocardică** reprezentate de diferite forme de bloc atrioventricular. Bigeminismul și trigeminismul sunt considerate foarte sugestive pentru intoxicația digitalică. Manifestările cardiace, îndeosebi tulburările de ritm, sunt favorizate de existența unei hiperexcitabilități miocardice, de hipokaliemie, de injectarea intravenoasă bruscă a unor doze mari de digitalice sau de administrarea de adrenalină. La pacienții digitalizați, utilizarea vasoconstrictoarelor în scop stomatologic trebuie evitată sau cel puțin limitată.
- **tulburări neurologice** – cefalee, oboseală, somnolență, tulburări vizuale (vede pete galbene cu halou albastru) și tulburări psihotice, îndeosebi la bătrâni. Pot să apară dureri în jumătatea inferioară a feței, mimând nevralgia de trigemen, de care trebuie deosebite prin faptul că durerile din supradozare digitalică regresează după întreruperea sau reducerea dozelor de tonicardiac.

Frecvența reacțiilor adverse la tonicardiace este mare, respectiv 12–20%. Riscul supradozării poate fi scăzut prin monitorizarea concentrației sangvine în cazul tratamentului cu digoxină (monitorizarea digoxinemiei). În cazul apariției supradozării, există posibilitatea injectării intravenoase de anticorpi antidigoxină. O serie de afecțiuni asociate insuficienței cardiace – insuficiența renală, insuficiența hepatică, hipotiroidismul, afecțiunile pulmonare cronice și/sau cordul pulmonar cronic (prin hipoxemie și tulburări acido-bazice), deficitul de magneziu și hipopotasemia – cresc riscul de intoxicație digitalică.

Tratamentul intoxicației digitalice implică: oprirea temporară a administrării digitalicului, urmând ca tratamentul să se reia ulterior cu doze mai mici; corectarea hipopotasemiei prin administrare de săruri de potasiu pe cale orală, mai rar intravenos; administrarea de atropină, dacă există bradicardie sinusală sau tulburări de conducere; administrarea de lidocaină (care înlătură activitatea ectopică) sau, la nevoie, alte antiaritmice (propranolol, cu prudență, deoarece scade conducerea atrio-ventriculară). În formele severe, se indică administrarea intravenoasă de anticorpi specifici antidigoxină (*Digoxine immune Fab*), care formează complexe

Scanned with OKEN Scanner

inactive cu tonicardiacul, anulând rapid toxicitatea. Necesită însă prudență, întrucât sunt posibile reacții alergice.

Pentru medicul stomatolog, este importantă și cunoașterea anumitor **interacțiuni medicamentoase** care pot să apară în timpul actului stomatologic efectuat unui pacient digitalizat. Sunt importante, de asemenea, unele contraindicații și/sau precauții de care stomatologul trebuie să țină seamă.

Prin urmare, la pacienții digitalizați:

- nu se vor utiliza anestezice locale care asociază vasoconstrictor (adrenalină) și nici „bandelete gingivale impregnate cu adrenalină";
- nu se vor folosi ca antisecretoare salivare (antisialagoge) atropina sau metantelina, întrucât reduc efectul digitalei;
- se vor evita parasimpatomimeticele de tipul pilocarpinei, deoarece cresc efectul digitalei asupra nodului sino-atrial și atrio-ventricular;
- se vor evita antibioticele de tipul eritromicinei sau al altor macrolide, precum și antibioticele cu spectru larg, deoarece pot altera flora intestinală, scăzând absorbția digoxinei;
- se va avea în vedere faptul că o serie de medicamente utilizate în stomatologie (benzodiazepine, itraconazol, tetracicline) pot crește nivelul seric al digoxinei. În plus, pacientul cu insuficiență cardiacă trebuie sedat și, la nevoie, trebuie să existe posibilitatea de a i se administra oxigen.

8.1.1.2. Alte medicamente inotrop pozitive

În afară de digitalice, în unele cazuri de insuficiență cardiacă, se folosesc și alte substanțe cu efect inotrop pozitiv, reprezentate de ***simpatomimetice*** și ***inhibitori ai fosfodiesterazei.***

Simpatomimeticele

Simpatomimeticele folosite ca inotrop pozitive **stimulează** în special **receptorii adrenergici β_1 cardiaci**. Consecutiv, este stimulată adenilat ciclaza, crește cantitatea de AMPc, cu creșterea influxului ionilor de calciu în celula miocardică, respectiv creșterea contractilității miocardice. În plus, stimulează și celelalte funcții ale cordului, având efect cronotrop, batmotrop și dromotrop pozitiv.

Dobutamina stimulează selectiv receptorii β_1-adrenergici. Se administrează în perfuzie venoasă, sub supraveghere medicală, fiind utilă în insuficiența cardiacă acută, în șocul cardiogen și în unele cazuri de insuficiență cardiacă cronică decompensată.

Dopamina este o amină simpatomimetică care la **doze medii** stimulează receptorii β_1, cu consecințe inotrop pozitive, fiind indicată în șocul cardiogen și în cazuri de insuficiență cardiacă severă. La **doze mici**, stimulează receptorii dopaminergici periferici și, consecutiv, produce vasodilatație renală, mezenterică și cerebrală, iar la **doze mari** stimulează predominant receptorii α-adrenergici, producând vasoconstricție periferică. Se utilizează în unele cazuri de insuficiență cardiacă acută sau de șoc.

Adrenalina și **izoprenalina** au efect inotrop pozitiv dar, datorită stimulării adrenergice neselective, au risc crescut de aritmii severe și ischemie miocardică. Utilizarea lor este limitată.

Scanned with OKEN Scanner

Inhibitorii fosfodiesterazei

Inhibitorii fosfodiesterazei produc implicit inhibarea degradării AMPc. Creșterea cantității de AMPc în celula miocardică duce la creșterea disponibilului de Ca^{2+} și, consecutiv, la creșterea contractilității miocardice.

Teofilina și **aminofilina** au efect inotrop pozitiv slab însoțit de tahicardie, de creșterea consumului de oxigen al inimii și de o serie de reacții adverse; se utilizează limitat.

Amrinona și **milrinona** inhibă selectiv fosfodiesteraza miocardică (fosfodiesteraza III), având efect inotrop pozitiv și vasodilatator. Se indică pentru tratamentul pe termen scurt al insuficienței cardiace acute sau al formelor severe de insuficiență cardiacă cronică. Se asociază digitalicelor, diureticelor și vasodilatatoarelor. Milrinona este mai bine tolerată decât amrinona.

8.1.2. Vasodilatatoarele în tratamentul insuficienței cardiace

Vasodilatatoarele sunt actualmente folosite în tratamentul insuficienței cardiace. Utilitatea lor se datorează faptului că **scad presarcina și postsarcina.** Scăderea presarcinii, consecutivă venodilatației, reduce munca inimii și, implicit, necesarul de oxigen, cu menținerea debitului cardiac. Scăderea postsarcinii (prin arteriolodilatație) reduce rezistența la ejecție a ventriculului stâng, cu creșterea consecutivă a debitului cardiac.

Vasodilatatoarele utilizate în tratamentul insuficienței cardiace sunt reprezentate de: **inhibitori ai enzimei de conversie, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină, nitrați, hidralazină etc.**

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) reprezintă actualmente medicația de primă alegere în insuficiența cardiacă, întrucât produc vasodilatație arteriolară și venoasă, reduc cantitatea de angiotensină II, reduc remodelarea cardiacă, ameliorează simptomatologia și, mai ales, cresc durata de supraviețuire a pacienților cu insuficiență cardiacă.

Există numeroși compuși din clasa inhibitorilor enzimei de conversie, dar în tratamentul insuficienței cardiace se folosesc mai ales **captoprilul, enalaprilul, perindoprilul (Prestarium), lisinoprilul (Ranolip), ramiprilul (Tritace, Zenra), trandolaprilul (Gopten).** Tratamentul se începe cu doze mici, care sunt crescute progresiv, în funcție de toleranță, evitându-se hipotensiunea arterială. Pe parcursul tratamentului, se monitorizează funcția renală (creatinina serică), potasemia și tensiunea arterială. **Reacțiile adverse** posibile sunt: hiperpotasemie, apariția sau agravarea insuficienței renale, tuse iritativă (necesită înlocuirea IEC cu un blocant al receptorilor pentru angiotensină), angioedem (contraindică IEC sau sartanii).

Antagoniștii receptorilor pentru angiotensină (receptori AT_1), cunoscuți sub denumirea de **„sartani"**, au efecte similare inhibitorilor enzimei de conversie în tratamentul insuficienței cardiace. Se utilizează, în general, ca alternativă la pacienții care nu tolerează inhibitorii enzimei de conversie (prezintă tuse iritativă la IEC). Sunt folosiți mai frecvent **losartanul, candesartanul (Atacand)** și **valsartanul (Diovan).**

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea sacubitril-valsartan, cu denumirea comercială **Entresto**, este un preparat nou, utilizat **în tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție scăzută**. Sacubitrilul este un prodrog care inhibă neprilisina (endopeptidază ce degradează peptidele natriuretice) și contribuie, astfel, la reglarea natriurezei și a tonusului vascular. Valsartanul este inhibitor al receptorilor pentru angiotensină (receptori AT1), cu efect benefic în tratamentul insuficienței cardiace.

Nitrații organici produc vasodilatație venoasă, cu scăderea presarcinii, iar la doze mari produc și arteriodilatație, scăzând postsarcina. Se utilizează în special **nitroglicerina** administrată în perfuzie venoasă, în condiții de spitalizare, pentru tratamentul insuficienței cardiace acute. Administrată sublingual, poate fi utilă în urgențe la pacienții cu edem pulmonar acut sau ambulator pe perioadă limitată. Doza administrată sublingual se va limita la maximum trei comprimate (1,5 mg), spațiate la intervale de ordinul minutelor, cu evitarea hipotensiunii arteriale. Pentru insuficiența cardiacă cronică, se utilizează nitrați cu durată lungă de acțiune, reprezentați de **isosorbid dinitrat (Isodinit)** și **isosorbid mononitrat (Olicard)**.

Hidralazina produce vasodilatație, îndeosebi în teritoriul arteriolar. Se poate indica pacienților care asociază insuficiență renală și nu pot primi inhibitor de enzimă de conversie.

Asocierea nitrați – hidralazină poate fi utilizată în tratamentul insuficienței cardiace. Efectul constă în ameliorarea perfuziei tisulare și creșterea ratei de supraviețuire. Poate determina însă indirect stimulare simpatică și activarea căii renină-angiotensină. Pentru evitarea acestor inconveniente, se poate asocia cu IEC și cu medicamente inotrop pozitive.

Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator direct (produce venodilatație și arteriodilatație). Se administrează în perfuzie venoasă în insuficiența cardiacă acută sau în forme severe de insuficiență cardiacă cronică.

8.1.3. Alte medicamente folosite în tratamentul insuficienței cardiace

Diureticele sunt indicate pentru combaterea stazei pulmonare sau sistemice din insuficiența cardiacă. Se recomandă doze mici, pentru a se evita dezechilibrele electrolitice (hipopotasemie, hiponatremie) și scăderea funcției renale. **Diureticele de ansă**, respectiv **furosemidul**, sunt frecvent folosite. **Diureticele tiazidice**, de tipul **hidroclorotiazidei**, sunt contraindicate la pacienți care asociază insuficiență renală sau diabet. În forme mai grave de insuficiență cardiacă, se poate recurge la asocierea diuretice de ansă – diuretice tiazidice, cu rezultate benefice. **Diureticele antialdosteronice** utilizate în insuficiența cardiacă sunt **spironolactona** și **eplerenona**. **Spironolactona** este indicată în formele severe de insuficiență cardiacă, mai ales dacă există hiperaldosteronism secundar. Asocierile de tipul spironolactonă-diuretic de ansă sau spironolactonă-diuretic tiazidic sunt eficiente și evită hiper- sau hipopotasemia. Asocierea spironolactonei cu inhibitorii de enzimă de conversie necesită prudență datorită riscului crescut de hiperpotasemie. **Eplerenona (Inspra)** produce reacții adverse mai puține decât spironolactona, fiind indicată în insuficiența cardiacă avansată și la bărbații cu ginecomastie apărută după administrarea de

Scanned with OKEN Scanner

spironolactonă. Este contraindicată la pacienți cu hiperpotasemie sau insuficiență renală.

Beta-blocantele se pot utiliza în tratamentul **insuficienței cardiace compensate**, deoarece reduc efectele datorate hipertoniei simpatice (apărută ca mecanism compensator în insuficiența cardiacă), influențează favorabil componenta neuro-umorală existentă în insuficiența cardiacă și, consecutiv, ameliorează funcția ventriculului stâng, cu reducerea simptomatologiei. În plus, s-a demonstrat prin studii clinice reducerea spitalizărilor și creșterea supraviețuirii. Se indică utilizarea **anumitor beta-blocante**, β_1 selective sau neselective. Frecvent, se utilizează **carvedilolul (Dilatrend; Coryol)**, cu acțiune β blocantă neselectivă și α_1 blocantă, ce reduce remodelarea miocardică (prin efectul β blocant), scade pre- și post-sarcina (prin efecul α_1 blocant) și asociază efect protector față de radicalii liberi de oxigen. Dintre β_1 blocante, se indică: **bisoprololul (Concor)**; **metoproloul** (este preferabilă forma retard cu denumirea de **Betaloc**); **nebivololul (Nebilet)**.

Levosimendanul este un compus nou care acționează ca **„sensibilizator" al canalelor de calciu**, are efect inotrop pozitiv și se administrează în insuficiența cardiacă acută, în perfuzie venoasă.

Nesiritide (peptid natriuretic recombinant uman) este tot un compus nou, care produce vasodilatație venoasă și arterială ca urmare a stimulării guanilat-ciclazei membranare și a creșterii GMPc. Are timp de înjumătățire scurt (aproximativ 18 minute); de aceea, se administrează intravenos – în bolus venos, urmat de perfuzie venoasă continuă. Este indicat în insuficiența cardiacă acută. Poate determina hipotensiune excesivă și afectare renală.

Inhibitorii SGLT 2 reprezentați de antidiabetice orale din categoria "glifozine", respectiv **dapaglifozina (Forxiga)** și **empagliflozina (Jardiance)**, au fost introduși relativ recent în tratamentul insuficienței cardiace. Aceste substanțe sunt cunoscute ca inhibitori SGLT2 pentru că **inhibă co-transportorul 2 sodiu-glucoză (SGLT2)** care realizează 90% din reabsorbția glucozei la nivelul tubului contort proximal. Blocarea acestui cotransportor va inhiba reabsorbția glucozei, cu creșterea eliminării de glucoză în urină (glicozurie) și scăderea valorilor glicemiei. În plus, se produce inhibarea schimbătorului de sodiu-hidrogen cu creșterea excreției renale de sodiu, scade utilizarea glucozei pentru producerea de ATP și este încetinită dezvoltarea bolii cronice de rinichi. Studii clinice au demonstrat că administrarea de **dapaglifozină** la pacienți cu insuficiență cardiacă, cu sau fară diabet zaharat, scade mortalitatea de cauză cardiovasculară și reduce spitalizarea pentru insuficiența cardiacă. Acest efect pare a fi un efect de clasă. Ca urmare, **dapaglifozina (Forxiga)** a fost aprobată inițial în tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție scăzută și ulterior în tratamentul insuficienței cardiace cu fracție de ejecție păstrată (prezervată), cu sau fără diabet zaharat tip 2 asociat. O altă indicație pentru **dapaglifozină** este reprezentată de boala cronică de rinichi, cu mențiunea că nu se recomandă inițierea tratamentului la valori scăzute ale RFG (rata de filtrare glomerulară), respectiv RFG sub 25 ml/min. Principalele reacții adverse determinate de **dapaglifozină** sunt reprezentate de infecții urinare, infecții și micoze genitale, deshidratare; rar se poate produce cetoacidoză, fasceită necrozantă. Este contraindicată administrarea la pacienți cu diabet zaharat tip 1. **Empaglifozin (Jardiance)** are efecte și indicații similare dapaglifozinei.

Scanned with OKEN Scanner

8.2. Antiaritmicele

Antiaritmicele sunt medicamente folosite pentru tratamentul curativ și profilactic al aritmiilor cardiace. Aritmiile sau tulburările de ritm sunt cauzate, în general, de anomalii în generarea și/sau conducerea impulsurilor miocardice.

Cele mai multe antiaritmice influențează activitatea electrică a fibrei miocardice și, prin urmare, influențează potențialul de acțiune al celulelor miocardice.

Potențialul de acțiune al **celulelor miocardului contractil** (fibre cu răspuns rapid) are următoarele faze:

- faza 0 sau faza de depolarizare rapidă, sistolică, caracterizată prin **influx de sodiu**;
- faza 1 sau repolarizarea inițială, caracterizată prin **eflux de K^+**;
- faza 2 sau faza de platou, în care potențialul de acțiune rămâne relativ constant, datorită unui **echilibru între curenții depolarizanți și repolarizanți** (influx de calciu și eflux de potasiu);
- faza 3 sau faza de repolarizare finală, în care se produce **eflux de potasiu**;
- faza 4 sau potențialul de repaus, când se produce refacerea concentrației ionice intracelulare, prin pompele ionice.

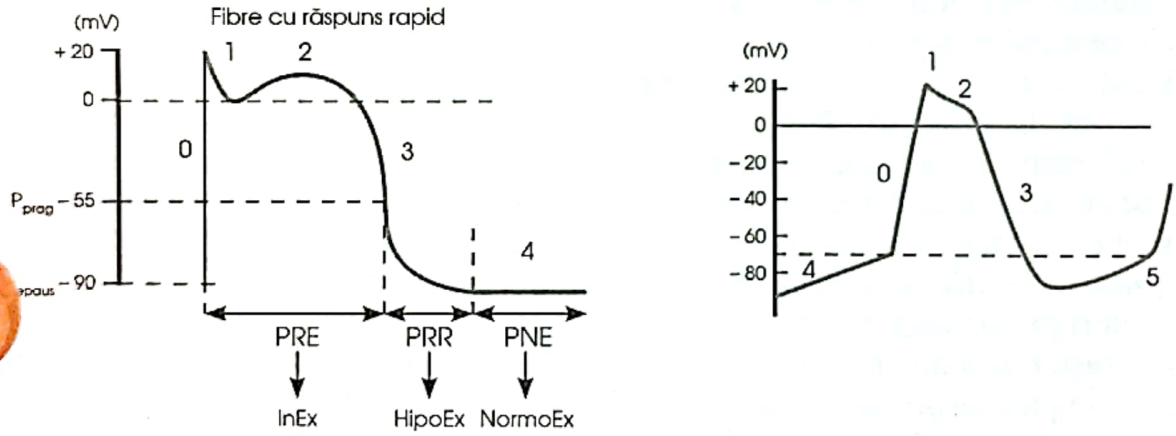


Fig. 8.2. Potențial de acțiune celulă miocardică contractilă (A) și fibre Purkinje (B)
(PRE = perioadă refractară efectivă; PRR = perioadă refractară relativă;
PNE = perioadă normo-excitabilă; INEx = inexcitabil; HipoEx = hipoexcitabil;
NormoEx = excitabilitate normală)

În cazul **celulelor sistemului excito-conductor, faza 0** se caracterizează prin **influx al ionilor de calciu**, iar **faza 4**, numită și depolarizare lentă diastolică, presupune **creșterea influxului de sodiu și calciu, cu scăderea permeabilității pentru potasiu**, ceea ce duce la generarea spontană a potențialului de acțiune.

Cauzele cele mai frecvente ale tulburărilor de ritm sunt reprezentate de:

- depolarizarea sistolică rapidă, cu scurtarea perioadei refractare și apariția tahiaritmiilor;
- scurtarea fazei 4, cu creșterea frecvenței potențialelor de acțiune;
- scurtarea fazelor 2 și 3 și, implicit, a perioadei refractare;

Scanned with OKEN Scanner

- mecanismul de reintrare care implică fie propagarea excitației în mod circular, adesea pe căi accesorii, fie un dezechilibru funcțional între conducere și perioada refractară;
- stimularea simpato-adrenergică.

Antiaritmicele influențează, în principal, automatismul miocardic, îndeosebi pe cel ectopic, și scad conductibilitatea miocardică. Acționează fie **direct asupra celulelor miocardice**, modificând schimburile ionice transmembranare responsabile de evoluția potențialului de acțiune (exemplu – blocarea canalelor ionice de Na^+, de Ca^{2+} sau de K^+), fie prin **blocarea controlului beta-adrenergic**, cu împiedicarea efectului aritmogen al stimulării simpatice.

Cea mai cunoscută **clasificare** (inițiată de Vaughan-Williams și modificată ulterior), împarte antiaritmicele în patru clase.

Clasa I – Blocante ale canalelor de sodiu, care acționează prin stabilizarea membranei celulare (mecanism similar cu cel al anestezicelor locale), reducând astfel excitabilitatea celulară și viteza de conducere.

După modul în care influențează potențialul de acțiune (faza 0 și durata acestuia), aceste antiaritmice se grupează în trei subclase, notate I A, I B și I C.

Subclasa I A (chinidină, procainamidă, disopiramidă) este caracterizată prin încetinirea vitezei depolarizării sistolice (faza 0), cu prelungirea duratei potențialului de acțiune și creșterea perioadei refractare efective.

Subclasa I B (lidocaină, fenitoină, mexiletină, tocainidă etc.) include antiaritmice care deprimă slab viteza depolarizării sistolice (faza 0) și scurtează durata potențialului de acțiune.

Subclasa I C (propafenonă, flecainidă etc.) cuprinde antiaritmice ce scad mult viteza depolarizării sistolice (faza 0) și, consecutiv, conducerea, fără să modifice semnificativ durata potențialului de acțiune.

Clasa II – Blocante beta-adrenergice – propranolol, metoprolol, atenolol, betaxolol.

Clasa III – Antiaritmice care prelungesc repolarizarea și, consecutiv, durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective, acționând prin blocarea unor canale de potasiu (amiodaronă, dronedaronă, sotalol, tosilat de bretiliu).

Clasa IV – Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem) – acționează prin scăderea influxului ionilor de Ca^{2+} la nivelul celulelor cu potențial de acțiune lent (nodul sinusal și nodul atrio-ventricular), influențând îndeosebi faza 0 (depolarizarea sistolică), cu scăderea frecvenței sinusale și a conducerii atrio-ventriculare.

8.2.1. Clasa I – Antiaritmicele blocante ale canalelor de sodiu

Blocantele canalelor de sodiu au efect de stabilizare membranară similară anestezicelor locale și reduc, consecutiv, excitabilitatea și viteza de conducere (fig. 8.3).

Chinidina, antiaritmic din subclasa IA, este izomer dextrogir al chininei (alcaloid din scoarța arborelui de *Cinchona*) dar mai puțin toxică decât aceasta. Are acțiune antiaritmică specifică, prin blocarea directă a canalelor de Na^+ activate, stabilizând astfel membrana celulară. Asociază, însă, și efecte parasimpatolitice (antimuscarinice) cu consecințe cardiostimulatoare ce pot determina, uneori,

Scanned with OKEN Scanner

tahicardie și creșterea conducerii atrio-ventriculare. Are, de asemenea, acțiune blocantă alfa-adrenergică și vasodilatatoare directă, ceea ce explică apariția hipotensiunii. Este considerată un antiaritmic cu spectru larg. A fost utilizată multă vreme în tulburările de ritm supraventriculare, în special în fibrilația atrială, dar în mai mică măsură în cele ventriculare.

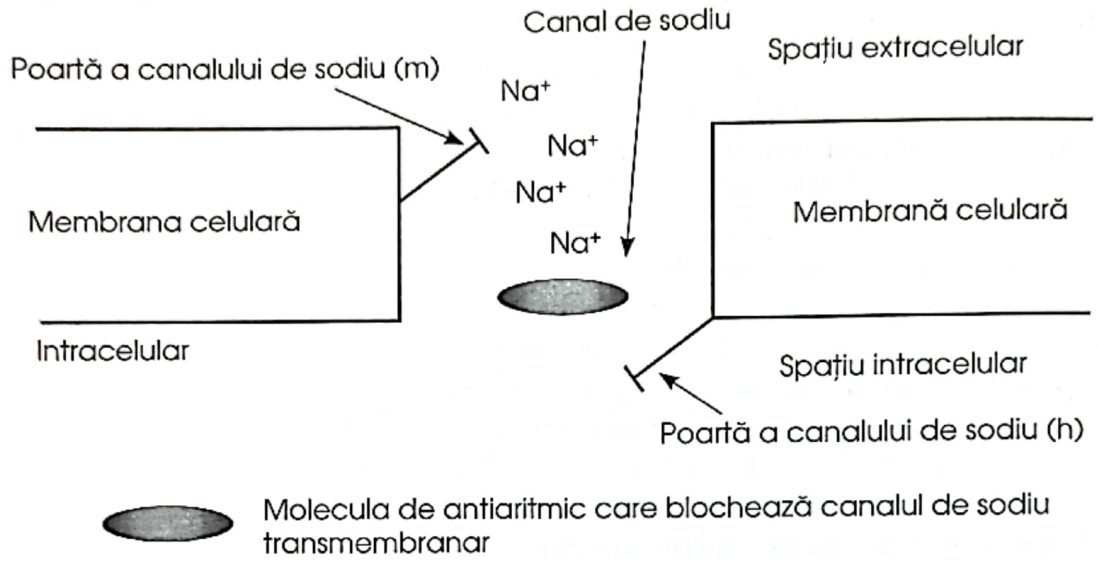


Fig. 8.3. Acțiunea antiaritmicelor din clasa I la nivelul canalelor de sodiu

În fibrilația atrială veche, dacă se recurge la conversia chimică cu chinidină sau cu orice alt antiaritmic, administrarea antiaritmicului va fi obligatoriu precedată (timp de 7 zile) și apoi asociată cu medicație anticoagulantă. Se previne, astfel, o eventuală embolie datorată mobilizării unor trombi din atriul stâng în momentul trecerii în ritm sinusal.

Reacțiile adverse la chinidină se caracterizează prin: **manifestări digestive** (greață, vomă, colici, diaree), **manifestări nervoase** (cefalee, țiuituri în urechi, tulburări de vedere, parestezii la nivelul buzelor sau limbii), **manifestări alergice** (prurit, cu sau fără manifestări dermatologice). Pot să apară manifestări similare dar cu caracter de manifestări toxice la doze mici, la unele persoane, fapt ce semnifică **intoleranță la chinidină**, cunoscută sub denumirea de **cinconism**. Prin urmare, inițierea tratamentului cu chinidină implică testarea prealabilă a sensibilității la chinidină, prin administrarea unei doze relativ mici (200 mg chinidină) sub supraveghere medicală. Cel mai mic semn de intoleranță contraindică tratamentul cu chinidină. Dacă nu apar semne de intoleranță, se poate trece la tratamentul cu doze de atac (200-800 mg la 6 ore), urmat de tratament de întreținere (200 – 400 mg la 8 ore), sub monitorizare.

Ca **reacții adverse**, poate produce: tulburări de conducere (bloc atrio-ventricular), deprimarea contracției miocardice (agravează insuficiența cardiacă sau face evidentă o insuficiență cardiacă latentă), scăderea tensiunii arteriale, reacții adverse mediate imunologic (trombocitopenie, anemie hemolitică, agranulocitoză), reacții cutanate (rash, edem angioneurotic), foarte rar accese de astm, șoc anafilactic. Trombocitopenia mediată imunologic poate determina episoade hemoragice, inclusiv ***hemoragii și peteșii la nivelul cavității bucale.*** Poate produce torsada vârfurilor (tulburare de ritm severă), posibil ca urmare a prelungirii intervalului QT. Actualmente, chinidina

Scanned with OKEN Scanner

este rar utilizată, din cauza reacțiilor adverse semnificative. Este **contraindicată** în tulburări de conducere și necesită prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă sau hipotensiune arterială. Se recomandă evitarea asocierii cu preparatele digitalice.

Procainamida (subclasa I A) are acțiune și reacții adverse asemănătoare chinidinei, dar acțiunea parasimpatolitică este mult mai slabă. Ca reacții adverse, produce sindrom lupoid, tulburări neuropsihice (halucinații, depresii), tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături, diaree), iar ***la nivelul cavității bucale scade secreția salivară, favorizând apariția cariilor, bolii parodontale și candidozei.***

Disopiramida (subclasa I A), are efecte cardiace asemănătoare chinidinei și procainamidei și acțiune anticolinergică marcată. Ca reacții adverse, poate produce fenomene atropinice supărătoare (uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dificultate la micțiune, agravarea glaucomului, rar confuzie mintală). Are efect inotrop negativ important, fiind prin urmare contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Se folosește limitat.

Lidocaina (xilina) – subclasă I B – este un anestezic local cu structură amidică și proprietăți antiaritmice. Acționează prin blocarea canalelor de Na^+, cu scăderea consecutivă a influxului de sodiu în celulele miocardice. Se indică în tratamentul sau profilaxia aritmiilor ventriculare severe (extrasistole ventriculare frecvente, tahicardie ventriculară la bolnavii cu infarct acut de miocard sau în contextul intervențiilor pe cord și al cateterismului cardiac). Este metabolizată aproape complet la primul pasaj hepatic și, prin urmare, nu este eficientă în administrare orală. Se administrează intravenos, inițial în bolus lent (50-100 mg). Se poate repeta dacă este cazul, fără a depăși 200–300 mg pe oră. Se recurge apoi la administrare în perfuzie venoasă continuă, fără a depăși 2-4 g lidocaină pe 24 de ore, timp de 1-2 zile, în funcție de evoluție. Principalele **reacții adverse** sunt de tip neurologic – parestezii, somnolență, dezorientare. La doze mari, apar scăderea marcată a tensiunii arteriale și deprimarea miocardului. La doze excesive, apar convulsii și comă, cu deprimarea respirației. Este contraindicată în caz de bloc atrio-ventricular complet, insuficiență hepatică severă, antecedente convulsive sau alergice.

Mexiletina (mexitil) – subclasa I B – este antiaritmic cu proprietăți intermediare între chinidină și lidocaină, eficace în aritmiile ventriculare, inclusiv în cele de cauză coronariană sau în cele produse prin supradozaj digitalic. Se poate administra atât pe cale orală, cât și în perfuzie venoasă. ***Scade secreția salivară.***

Fenitoina (subclasa I B) este o hidantoină folosită ca antiepileptic, cu proprietăți antiaritmice asemănătoare lidocainei. Are avantajul de a nu deprima conducerea atrioventriculară. Este eficace în tulburări de ritm atriale și ventriculare, având indicație și în aritmiile produse prin supradozaj digitalic. Se poate administra atât oral, cât și injectabil, intravenos lent, diluat.

Propafenona (Rytmonorm) – subclasa I C – este asemănătoare structural cu propranololul, asociind și un slab efect beta-blocant. Se indică în tratamentul fibrilației atriale paroxistice, administrată intravenos lent, cu monitorizarea tensiunii arteriale. Ca tratament cronic, se administrează oral 150 mg de 3-4 ori pe zi. Ca reacții adverse, produce tulburări de conducere, bradicardie, aritmii ventriculare (risc proaritmic) și ***gust metalic.***

Flecainida (subclasa I C) este un antiaritmic de rezervă, indicat în tratamentul unor tahiaritmii supraventriculare. Poate produce aritmii ventriculare severe, inclusiv torsada vârfurilor, ceea ce îi limitează utilizarea.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.2. Clasa II – Antiaritmicele blocante beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice scad excitabilitatea, conductibilitatea și, implicit, frecvența cardiacă, prin blocarea receptorilor β_1. Eficacitatea beta-blocantelor ca antiaritmice este evidentă în aritmiile de origine simpatoadrenergică, cum ar fi cele determinate de emoții, efort și hipertiroidie. Sunt indicate la pacienți cu tahicardie sinusală, extrasistole supraventriculare frecvente și aritmii cardiace pe fond de hipertiroidism. În fibrilația atrială și în flutterul atrial, scad frecvența ventriculară și, uneori, pot determina conversia la ritm sinusal, asocierea cu digitalice fiind utilă în aceste cazuri. Pot fi eficace în unele aritmii digitalice, dar nu constituie medicația de primă alegere. Reacțiile adverse se pot datora beta-blocării neselective (blocarea receptorilor β_2 poate induce bronhospasm sau accentuarea unei ischemii periferice) sau blocării excesive a receptorilor β_1 (bradicardie excesivă, diverse forme de bloc, decompensarea unei insuficiențe cardiace, hipotensiune arterială).

Propranololul, un beta-blocant neselectiv, se administrează în doze de 40-120 mg/zi oral, fracționat, iar în urgențe se administrează intravenos lent, cu prudență, sub controlul frecvenței cardiace. Administrat cronic, determină ***scăderea secreției salivare.***

Atenololul, metoprololul (Betaloc), betaxololul (Lokren) și acebutololul sunt beta-blocante cu selectivitate β_1 la doze terapeutice relativ mici, fiind actualmente frecvent utilizate în clinică, în administrare orală. Metoprololul se poate administra și injectabil intravenos, în urgențe.

Esmololul este un β_1 blocant indicat în tratamentul tahiaritmiilor supraventriculare. Se administrează numai în perfuzie venoasă.

8.2.3. Clasa III – Antiaritmicele care prelungesc durata potențialului de acțiune

Amiodarona (Cordarone) este un antiaritmic cu spectru larg de acțiune, indicat în special în aritmiile ventriculare severe (extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară), dar este eficace și în tratamentul fibrilației atriale sau al flutterului atrial. Acțiunea la nivelul miocardului constă în **blocarea canalelor de potasiu,** ceea ce determină **prelungirea repolarizării** și, implicit, **prelungirea perioadei refractare efective.** La acestea, se asociază acțiune beta-blocantă, plus blocarea slabă a canalelor de sodiu (îndeosebi în forma lor inactivă) și a canalelor de calciu. Administrarea cronică implică monitorizare atentă în vederea reacțiilor adverse. Are avantajul că nu deprimă semnificativ contracția miocardului, putând fi administrată la pacienți care asociază insuficiență cardiacă. Deși alungește intervalul QT pe ECG, are risc mic de a produce torsada vârfurilor. Se poate administra în perfuzie venoasă (în condiții de urgență sau pentru inițierea tratamentului) și oral, sub formă de comprimate.

Reacțiile adverse sunt reprezentate de: bradicardie; vasodilatație periferică cu risc de hipotensiune arterială în cazul administrării intravenoase; afectarea funcției tiroidiene, cu hipotiroidie sau hipertiroidie (explicată prin prezența iodului în molecula de amiodaronă; se recomandă dozarea hormonilor tiroidieni pe parcursul

Scanned with OKEN Scanner

tratamentului); microdepozite corneene, în general reversibile; rar tulburări vizuale (impun reducerea dozei sau oprirea tratamentului); depunerea la nivelul pielii, cu apariția fenomenelor de fotosensibilizare (este preferabil să se evite expunerea la soare); rar afectare hepatică și fibroză pulmonară gravă. ***La nivelul cavității bucale***, produce scăderea secreției salivare. În condițiile administrării concomitente a altor medicamente, pot să apară interacțiuni medicamentoase. Dintre acestea, trebuie reținută creșterea efectului anticoagulantelor orale (importantă în practică, întrucât pacienții cu tulburări de ritm urmează, adesea, tratament concomitent cu amiodaronă și anticoagulante orale).

Dronedarona (Multaq) este un antiaritmic relativ nou, cu efecte asemănătoare amiodaronei, dar cu toxicitate mai redusă decât aceasta. Spre deosebire de amiodaronă, nu conține iod. Se indică la pacienți cu fibrilație atrială recurentă sau flutter atrial. Poate determina, însă, agravarea insuficienței cardiace. Se metabolizează hepatic. Este contraindicată în insuficiența cardiacă severă, tulburări de conducere, bradicardie și insuficiență hepatică.

Sotalolul, un antiaritmic cu spectru larg, care asociază prelungirea repolarizării cu acțiune beta-blocantă, este indicat în tratamentul unor aritmii supraventriculare și ventriculare (fibrilație atrială paroxistică sau flutter atrial, aritmii ventriculare periculoase) sau pentru menținerea ritmului sinusal după cardioversie. Poate avea, însă, efect proaritmic, cu agravarea aritmiilor preexistente sau declanșarea unor aritmii noi.

Bretiliul (tosilatul de bretiliu) este un antiaritmic de rezervă indicat în tratamentul aritmiilor ventriculare grave. Se administrează intravenos, în condiții de monitorizare în unități de terapie intensivă.

8.2.4. Clasa IV – Antiaritmicele blocante ale canalelor de calciu

Dintre blocantele canalelor de calciu, sunt utilizați ca antiaritmice compușii cu acțiune la nivelul cordului, respectiv **verapamilul** și **diltiazemul**.

Verapamilul, compus de sinteză cu structură fenil-alchilaminică, are efect antiaritmic, antianginos și antihipertensiv. Ca antiaritmic, este eficace în aritmiile supraventriculare, îndeosebi în tahicardia paroxistică supraventriculară, posibil și în flutterul atrial sau fibrilația atrială cu răspuns ventricular rapid. Are, însă, efect deprimant cardiac, putând determina ca reacții adverse tulburări de conducere, bradicardie excesivă, scăderea forței de contracție a miocardului, cu decompensarea unei eventuale insuficiențe cardiace; în plus, poate produce hipotensiune arterială și constipație.

În urgențe, se administrează intravenos lent, sub supraveghere medicală. Ca tratament cronic, se administrează oral, în doze care variază între 120 și 240 mg/zi. Asocierea cu beta-blocante sau cu alte antiaritmice trebuie evitată, iar asocierea cu digoxină necesită prudență și reducerea dozei de digoxină.

Diltiazemul este un compus cu structură benzotiazepinică și proprietăți antiaritmice asemănătoare verapamilului. Acțiunea deprimantă cardiacă este mai

Scanned with OKEN Scanner

slabă, dar are acțiune vasodilatatoare sistemică. Asociază efect antihipertensiv și antianginos.

Ambele blocante ale canalelor de calciu ***scad secreția salivară, favorizând apariția cariilor, a bolii parodontale și a micozelor orale.***

8.2.5. Alte medicamente antiaritmice

Mai sunt utilizate pentru efectul antiaritmic substanțe folosite de multă vreme în tratamentul acut sau cronic al aritmiilor (**adenozina, digitalicele**) și substanțe intrate recent în uz terapeutic (**ivabradină, vernakalant**).

Adenozina este utilă ca antiaritmic în administrare intravenoasă, fiind indicată în accesul de tahicardie paroxistică supraventriculară. Determină ca reacții adverse bronhospasm (este contraindicată la astmatici și bolnavi cu afecțiuni cronice pulmonare), senzație de căldură, precordialgii și hipotensiune arterială.

Digoxina, glicozid tonicardiac, este utilă în tahiaritmiile supraventriculare (fibrilație atrială, flutter atrial) pentru scăderea frecvenței ventriculare.

Ivabradina (Corlentor), recent intrată în uz, are proprietăți antianginoase și posibil antiaritmice, manifestate prin scăderea frecvenței ventriculare. Se indică în tahicardiile sinusale, singură sau în asociere cu betablocante, și în tratamentul anginei pectorale stabile la pacienți în ritm sinusal și cu frecvență mai mare de 70 bătăi/minut. Acționează prin inhibarea selectivă a curentului *If* de pacemaker cardiac care controlează depolarizarea lentă diastolică în nodulul sinusal și reglează practic frecvența cardiacă. Nu influențează conductibilitatea și nici nu modifică forța de contracție a miocardului. Se indică și la pacienți care au insuficiență cardiacă cronică cu disfuncție sistolică și ritm sinusal, dacă sub medicația standard rămân la o frecvență mai mare de 75 b/min. Poate înlocui beta-blocantele dacă acestea sunt contraindicate sau pacientul nu le tolerează. Dacă este necesar, se poate asocia cu beta-blocante. Se administrează oral.

Vernakalantul, antiaritmic nou, blocant mixt al canalelor de sodiu și potasiu, este indicat în tratamentul fibrilației atriale.

Medicul stomatolog se confruntă adesea cu pacientul aflat în tratament antiaritmic de întreținere, situație care, de regulă, nu reprezintă o problemă deosebită. Se poate confrunta însă și cu pacientul care face o tulburare de ritm în timpul manevrei stomatologice din cauza „stresului stomatolgic", situație în care trebuie să apeleze la medicul cardiolog.

Pentru pacientul aflat în tratament antiaritmic cronic, este posibilă apariția unor **interacțiuni medicamentoase cu medicația utilizată în context stomatologic**. Ca urmare, trebuie avute în vedere următoarele **precauții**:

- se contraindică utilizarea adrenalinei sau a altor vasoconstrictoare la pacienții cu aritmii în antecedente;
- nu se administrează adrenalină pacienților aflați în tratament cronic cu beta-blocante, întrucât există risc de creștere a tensiunii arteriale;

Scanned with OKEN Scanner

- se va evita folosirea antisecretoarelor salivare la pacienții tratați cu unele antiaritmice din clasa I care asociază efecte anticolinergice (chinidină, disopiramidă, procainamidă);
- se va avea în vedere că chinidina poate să scadă efectul unor analgezice opioide administrate oral (în special efectul codeinei).

8.3. Antianginoasele

Antianginoasele sunt medicamente care înlătură sau previn durerea din crizele de angină pectorală, împiedicând episoadele de ischemie miocardică. Se utilizează în tratamentul anginei pectorale și al altor forme clinice de boală cardiacă ischemică. Boala cardiacă ischemică se caracterizează prin **dezechilibru între aportul de oxigen** prin arterele coronare (disponibilul sau oferta de oxigen) și **necesarul de oxigen** (cererea de oxigen) **la nivelul miocardului. Aportul scăzut** se datorează **obstrucției coronariene** produse frecvent prin leziuni de tip aterosclerotic sau prin spasm coronarian. Spasmul coronarian reprezintă cauza unei forme particulare de angină pectorală (angina vasospastică, numită și angină variantă sau angină Prinzmetal). **Necesarul de oxigen al miocardului crește** în condiții de efort, de solicitare psiho-emoțională sau în alte condiții care implică stimulare simpatică. În patogenia bolii cardiace ischemice intervine, de asemenea, **disfuncția endotelială coronariană** caracterizată prin scăderea sintezei și eliberării de factor relaxant endotelial (EDRF). Factorul relaxant endotelial, reprezentat de **oxidul nitric**, este o substanță endogenă sintetizată de endoteliul vascular sau de alte celule, care produce vasodilatație marcată. În forme severe de boală cardiacă ischemică, apar și fenomene de **tromboză la nivelul plăcilor de aterom** de la nivelul coronarelor, cu obstrucție coronariană severă sau completă.

Refacerea echilibrului „ofertă/cerere" se poate realiza prin **creșterea ofertei** (produsă prin vasodilatație coronariană) sau prin **diminuarea cererii**, produsă prin scăderea consumului de oxigen al inimii, prin ameliorarea condițiilor de lucru ale inimii sau prin ameliorarea metabolismului miocardic.

Vasodilatația coronarelor mari (prin nitrați organici) crește aportul de oxigen către țesutul miocardic și înlătură spasmul coronarian (prin blocante ale canalelor de calciu sau nitrați organici). Vasodilatația coronariană se poate realiza prin creșterea concentrației GMPc, care leagă Ca^{2+} în mușchiul neted vascular, cu relaxare consecutivă și vasodilatație. Blocarea mișcărilor Ca^{2+} la nivelul membranei celulei musculare din peretele vascular are același efect. **Diminuarea necesarului miocardic de oxigen** se poate obține prin scăderea frecvenței cardiace și a forței de contracție a miocardului (prin blocante β-adrenergice și prin unii antagoniști ai canalelor de calciu). **Ameliorarea condițiilor de lucru ale inimii** (ușurarea muncii inimii) se realizează prin reducerea presarcinii (venodilatație) și postsarcinii (arteriodilatație), în cazul utilizării nitraților organici și blocantelor canalelor de calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele antianginoase pot fi încadrate în **patru grupe**: nitriții (nitrații) organici, blocantele β-adrenergice, blocantele canalelor de calciu, alte antianginoase. Reprezentanții acestor grupe acționează prin unul sau mai multe din mecanismele prezentate anterior.

8.3.1. Nitriții

Nitriții sau **nitrații** sunt esteri polialcoolici ai acidului azotic sau azotos (fig. 8.4).

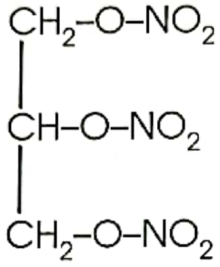


Fig. 8.4. Structura chimică a nitroglicerinei.

Eficacitatea nitraților în angina pectorală se realizează în primul rând prin **venodilatație sistemică**, cu scăderea consecutivă a muncii inimii, dar și prin **dilatația arterelor coronare mari** (epicardice), cu îmbunătățirea irigării miocardului, precum și prin **înlăturarea sau prevenirea spasmului coronarian**. **Vasodilatația arterială** apare la doze terapeutice mari și scade postsarcina, contribuind, de asemenea, la ameliorarea condițiilor de lucru ale inimii.

Mecanismul producerii vasodilatației presupune transformarea tisulară a nitriților în oxid nitric, dependentă de grupări tiolice existente la nivel celular. Oxidul nitric (NO) stimulează guanilat-ciclaza, ceea ce va determina creșterea GMPc și producerea unor procese de fosforilare care duc la micșorarea disponibilului de calciu intracelular, cu vasodilatație. Administrarea de cantități mari de nitrați la intervale scurte de timp, pe o perioadă îndelungată, duce la scăderea eliberării de NO, deoarece numărul de grupări tiolice tisulare este finit, cu apariția fenomenului de **toleranță la nitrați**. Pentru evitarea toleranței la nitrați, se recomandă scheme de administrare intermitentă, cu două doze pe zi la intervale de timp inegale (dimineața și la prânz sau, preferabil, la prânz și seara) și evitarea dozelor mari.

Principalii compuși din această grupă sunt: **nitroglicerina, isosorbid dinitratul, isosorbid mononitratul, pentaeritritil tetranitratul**.

Un compus cu proprietăți farmacodinamice asemănătoare, care nu determină toleranță, este **molsidomina**. Acționează prin eliberare de NO, stimularea guanilat-ciclazei, cu creșterea GMPc și vasodilatație consecutivă. Mecanismul de acțiune nu depinde însă de grupările tiolice, ceea ce explică faptul că nu determină toleranță. Produce dilatarea coronarelor mari și înlătură spasmul coronarian. Se indică în administrare cronică la pacienții cu angină pectorală de efort, stabilă sau instabilă, asociată cu insuficiență cardiacă sau în insuficiența cardiacă severă. Există studii care sugerează că molsidomina poate reduce spasmul cerebral în accidentul vascular cerebral.

Scanned with OKEN Scanner

Nitroglicerina este o substanță cu liposolubilitate mare, care se absoarbe rapid după administrare sublinguală și se metabolizează la primul pasaj hepatic. Administrarea sublinguală are avantajul că substanța ajunge direct în circulația sistemică și că se evită primul pasaj hepatic. Din aceste considerente, **tratamentul crizei de angină pectorală** constă în administarea de nitroglicerină comprimate a 0,5 mg sublingual (ca alternative, există spray sau soluție alcoolică 1% care se pulverizează sublingual). După administrarea sublinguală, durerea anginoasă cedează prompt, în aproximativ 2-5 minute, nitroglicerina utilizându-se atât ca tratament, cât și ca test de diagnostic al anginei pectorale. Dacă durerea nu cedează, se poate repeta administrarea după 10 minute, fără a depăși trei comprimate. Repetarea trebuie făcută sub supraveghere, întrucât există risc de hipotensiune arterială. Comprimatele sublinguale au termen de valabilitate limitat, deoarece nitroglicerina este volatilă. Preparatele sub formă de spray sau soluție sunt mai avantajoase din acest punct de vedere. Administrarea sublinguală este indicată și pentru prevenirea durerilor anginoase în angorul stabil de efort. Astfel, dacă pacientul urmează să facă un efort care de regulă îi provoacă durere anginoasă, își va administra un comprimat de nitroglicerină sublingual înainte de a face acel efort, evitând astfel apariția durerii anginoase.

Nitroglicerina se poate administra și intern, dar în doze mari (2,5–6–7,5 mg/doză), sub formă de preparate retard, în tratamentul de fond (cronic) al anginei pectorale. Dozele mari administrate oral depășesc capacitatea de metabolizare a ficatului, astfel încât rămâne o cantitate de nitroglicerină disponibilă pentru acțiune. În schimb, administrarea orală a unei doze mici de nitroglicerină (0,5 mg) este urmată de metabolizare la primul pasaj hepatic, fiind practic ineficace. Preparatele retard nu trebuie utilizate, însă, în tratamentul crizei anginoase. Tot ca tratament de fond se poate administra nitroglicerină sub formă de plasturi retard (sisteme de eliberare transdermică) și, mai rar, sub formă de unguent (aplicat pe fața internă a brațelor, pe torace sau abdomen). Administrarea transdermică ocolește primul pasaj hepatic.

Administrarea nitroglicerinei în perfuzie venoasă este indicată în forme severe de boală cardiacă ischemică (angor instabil, angină vasospastică care nu a răspuns la tratamentul obișnuit, unele cazuri de infarct miocardic acut), în edemul pulmonar acut sau în insuficiența cardiacă cronică care nu a răspuns la alte tratamente. Se va face sub supraveghere medicală, cu monitorizarea valorilor tensionale.

Pentru administrarea sublinguală, nu se pune problema apariției toleranței, întrucât doza este mică, iar administrarea este ocazională. În cazul preparatelor sub formă de plasturi, se recomandă ca aplicarea să se facă pentru o durată de 12 ore, întrucât menținerea timp de 24 de ore determină apariția toleranței. Este absolut necesar să se asocieze tratament cu β-blocant sau cu un blocant al canalelor de calciu pentru a evita apariția durerii anginoase sau a scăderii toleranței la efort în intervalul de 12 ore în care nu mai este aplicat plasturele. Pentru preparatele sub formă de comprimate retard, apariția toleranței se evită dacă administrarea se face de două ori pe zi, în doze repartizate la intervale de timp inegale – de exemplu, dimineața și la prânz sau la prânz și seara (schemă asimetrică). În cazul administrării în perfuzie, trebuie evitată prelungirea nejustificată a perfuziei.

Vasodilatația generalizată, mai intensă în teritoriul carotidian, explică **reacțiile adverse**: cefalee cu caracter pulsatil și ameteli; înroșirea feței, a gâtului, a urechilor,

Scanned with OKEN Scanner

cu creșterea temperaturii locale; hipotensiune ortostatică și chiar sincopă sau colaps. Pentru evitarea hipotensiunii, este preferabil ca administrarea sublinguală a nitroglicerinei să se facă cu pacientul în decubit dorsal.

Isosorbid dinitratul (Isodinit, Isoket) are acțiune prelungită și se utilizează îndeosebi pentru tratamentul de fond al anginei pectorale. La nivelul ficatului, se transformă în isosorbid mononitrat, considerat metabolitul activ. Se utilizează în tratamentul de fond al anginei pectorale, administrat după schemă asimetrică (de două ori pe zi, la intervale de timp inegale – dimineața și la prânz sau la prânz și seara).

Isosorbid mononitratul (Olicard, Mono Mack) este metabolitul activ al isosorbid dinitratului, are proprietăți asemănătoare acestuia și efect mai stabil. Se administrează în tratamentul de fond, în două prize pe zi administrate după schemă asimetrică sau ca preparat retard în doză unică zilnică.

Pentaeritritil tetranitratul (Pentalong, Nitropector) se administrează oral, în tratamentul de fond al anginei pectorale. Are reacții adverse mai reduse și eficacitate moderată.

8.3.2. Blocantele beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice constituie actualmente medicația de primă alegere în tratamentul de fond al anginei pectorale stabile de efort. Beta-blocantele produc scăderea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, cu scăderea consecutivă a consumului de oxigen al inimii. Efectul este mai important în condiții de stimulare simpatică (efort, emoții, utilizare de beta-adrenomimetice – adrenalină, izoprenalină etc.).

Se folosesc frecvent beta-blocante selective (β_1 blocante), respectiv **metoprolol, atenolol, bisoprolol** și, mai rar, beta-blocante neselective (**propranolol**). Dozele se ajustează în funcție de frecvența cardiacă, astfel încât să se mențină o frecvență de aproximativ 60 de bătăi pe minut. Beta-blocantele nu au indicație în angina vasospastică.

Reacțiile adverse sunt mai frecvente pentru beta-blocantele neselective care produc bronhospasm și agravarea fenomenelor de ischemie periferică. Administrarea la diabeticii aflați sub medicație antidiabetică necesită prudență datorită riscului de hipoglicemie (β-blocantele neselective maschează unele manifestări ale hipoglicemiei). Pentru toate β-blocantele, este posibilă bradicardie excesivă.

8.3.3. Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor de calciu sunt medicamente care blochează canalele de calciu voltaj-dependente de tip L din membrana celulelor miocardice sau din membrana celulelor musculare netede din peretele vascular, scăzând astfel disponibilul de calciu intracelular. Consecutiv (în funcție de preparat) se produce scăderea frecvenței cardiace și a forței de contracție a miocardului, cu reducerea consumului de oxigen al inimii și/sau vasodilatație coronariană (cu îndepărtarea spasmului coronarian) plus vasodilatație periferică.

Scanned with OKEN Scanner

În **funcție de structura chimică**, se deosebesc **trei grupe** de blocante ale canalelor de calciu:

- **dihidropiridine** – de tipul **nifedipinei** sau al compușilor mai noi (**amlodipină, felodipină** etc.);
- **benzotiazepine** – reprezentate de **diltiazem**;
- **fenilalchilamine**, cu moleculă înrudită cu papaverina, reprezentate de **verapamil**.

Clasele menționate au specificitate de organ diferită. **Nifedipina** și celelalte dihidropiridine produc vasodilatație coronariană și sistemică. **Verapamilul**, respectiv fenilalchilaminele, acționează predominant la nivelul cordului (inhibă funcția nodului sinusal și atrioventricular; deprimă miocardul contractil, scăzând consumul de oxigen al cordului) dar asociază acțiune vasodilatatoare. **Diltiazemul** acționează pe vase și cord, predominând acțiunea vasodilatatoare.

Blocantele canalelor de calciu sunt utile în cazurile severe de angină stabilă de efort, în angina variantă (vasospastică) și în angina instabilă. Se pot asocia cu alte antianginoase. În plus, se utilizează ca antihipertensive, ca antiaritmice (**verapamilul, diltiazemul**) sau în afecțiuni vasculospastice periferice de tipul sindromului Raynaud (**nifedipina, felodipina, diltiazemul**). Date din literatură, clinice și experimentale, menționează că blocantele canalelor de calciu limitează procesele ce intervin în formarea plăcilor de aterom.

Ca antianginoase se folosesc frecvent: **verapamilul (Isoptin), diltiazemul** și **amlodipina (Norvasc)**.

Reacțiile adverse sunt reprezentate de: hipotensiune arterială, tahicardie reflexă, senzație de căldură, cefalee. Nifedipina produce frecvent edeme periferice, iar după administrare îndelungată poate produce ***hipertrofie gingivală***. Tahicardia reflexă produsă de nifedipină poate determina agravarea ischemiei la pacienții cu infarct miocardic acut și angină instabilă, fiind contraindicată în astfel de cazuri.

8.3.4. Alte antianginoase

Trimetazidina (Preductal MR) este un compus antianginos mai nou, fără efecte hemodinamice, care ameliorează metabolismul celulei miocardice prin împiedicarea depleției rezervelor de ATP în celulele miocardice supuse ischemiei, prin scăderea cantității de acid lactic cu reducerea acidozei intracelulare și prin scăderea producerii de radicali liberi în zonele cu ischemie. Clinic, s-a constatat creșterea toleranței la efort la pacienții cu angină pectorală de efort tratați cu trimetazidină. Trimetazidina se poate asocia cu alte antianginaose, în special cu beta-blocante.

Ivabradina (Corlentor), intrată în uz relativ recent, scade frecvența cardiacă prin inhibarea directă a canalelor ionice de tip *funny* (If) de la nivelul nodulului sinusal. Consecutiv, scad consumul de oxigen al inimii și frecvența durerilor anginoase. Constituie o alternativă la pacienții care nu pot beneficia de tratament cu beta-blocante, eficacitatea fiind comparabilă cu a acestora. Dacă este cazul, se poate asocia cu β-blocante. Se administrează oral. Ca reacții adverse, poate determina tulburări vizuale numite fosfene, care sunt atribuite blocării canalelor If de la nivelul retinei. În general, fosfenele dispar după primele două luni de tratament. I se atribuie și efect

Scanned with OKEN Scanner

antiaritmic (în tahicardii sinusale) și se utilizează și la pacienții cu insuficiență cardiacă și frecvență ventriculară necontrolată prin medicația standard.

Nicorandilul (Angedil) este considerat un compus cu acțiune vasodilatatoare de tip nitrat-*like*. Are efect vasodilatator pe coronare normale, dar mai ales efecte complexe la pacienții cu angină pectorală. Există studii care susțin că activează schimbul Na^+/Ca^{2+} la nivelul celulelor miocardice, cu reducerea Ca^{2+} intracelular, și studii clinice care sugerează că reduce atât presarcina, cât și postsarcina.

Tratamentul actual al pacientului cu boală cardiacă ischemică este complex, implicând și utilizarea unor compuși din alte clase medicamentoase (antiagregante plachetare, statine, inhibitori de enzimă de conversie – prezentate în alte capitole), cu rol important în scăderea riscului cardiovascular și în creșterea supraviețuirii.

În practica stomatologică, este important să se cunoască dacă pacientul asociază boală cardiacă ischemică.

La astfel de pacienți:

- manevrele se vor efectua cu pacientul la orizontală (în decubit dorsal), pentru a evita o eventuală scădere a tensiunii arteriale;
- sedarea preoperatorie este obligatorie;
- se contraindică utilizarea dispozitivelor de retracție gingivală cu adrenalină, precum și utilizarea asocierii anestezice locale-vasoconstrictoare adrenergice.

Apariția crizei de angină pectorală pe parcursul unei manevre stomatologice impune întreruperea manevrei, așezarea pacientului în poziție orizontală, administrarea de **nitroglicerină** sublingual și, în măsura posibilului, administrarea de oxigen. Dacă durerea anginoasă persistă după 10 minute de la administrarea nitroglicerinei sau dacă apar simptome ca greață, vărsături sau modificări tensionale, se suspicionează un posibil infarct miocardic acut sau insuficiență cardiacă acută și este necesară asistență medicală de urgență.

De reținut că **isosorbid dinitratul** și **isosorbid mononitratul** nu interacționează cu medicația stomatologică, dar folosirea concomitentă a anestezicelor locale necesită monitorizare, deoarece este posibilă cumularea efectului vasodilatator, cu apariția hipotensiunii.

Date din literatură precizează că boala parodontală și prezența bacteriilor orale, ca *Streptococcus sanguis* și *Porphyromonas gingivalis*, pot crește riscul de tromboză coronariană, iar tratamentul infecțiilor orale scade riscul de boală cardiacă ischemică.

8.4. Antihipertensivele

Medicația antihipertensivă este utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale (HTA) și cuprinde medicamente care scad tensiunea arterială, acționând prin mecanisme farmacodinamice diferite.

Hipertensiunea arterială este o afecțiune cronică, întâlnită frecvent, care poate determina în evoluție complicații cardiace, cerebrale și renale, fiind considerată un

Scanned with OKEN Scanner

factor de risc cardiovascular major. Tratamentul HTA are ca obiectiv atât scăderea valorilor tensionale, cât și prevenirea complicațiilor acesteia.

Hipertensiunea arterială constă în creșterea persistentă a valorilor tensionale peste 140 mmHg pentru valoarea sistolică și peste 90 mmHg pentru cea diastolică. Inițierea tratamentului antihipertensiv are în vedere atât nivelul crescut al valorilor tensionale, cât și riscul cardiovascular crescut, cauzat de asocierea altor factori de risc cardiovascular – vârstă, fumat, dislipidemie, obezitate și diabet zaharat. Astfel, la pacienții cu HTA care asociază diabet zaharat și/sau cardiopatie ischemică, se recomandă ca tratamentul antihipertensiv să reducă valorile tensionale sub 130/80 mmHg.

Tratamentul antihipertensiv are caracter cronic și urmărește **scăderea și menținerea valorilor tensionale cât mai aproape de normal**. Include atât măsuri farmacologice (medicație antihipertensivă) cât și igieno-dietetice (reducerea consumului de sare și grăsimi animale, oprirea fumatului, reducerea excesului ponderal, evitarea sedentarismului).

Valorile tensiunii arteriale depind de debitul cardiac și rezistența vasculară periferică. Creșterea unuia dintre cei doi factori determină creșterea valorilor TA. Debitul cardiac depinde, la rândul său, de frecvența cardiacă și forța de contracție a miocardului, de presarcină și de activitatea sistemului nervos vegetativ. Rezistența vasculară periferică se corelează cu vâscozitatea sangvină și elasticitatea vaselor (care scade cu înaintarea în vârstă).

În reglarea valorilor tensionale intervin: sistemul nervos vegetativ simpatic, volemia și sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Majoritatea medicamentelor antihipertensive **scad valorile tensionale prin scăderea debitului cardiac și/sau a rezistenței periferice**.

În funcție de **mecanismul de acțiune**, medicamentele antihipertensive se clasifică în:

1. **Medicamente care scad controlul simpatic**, acționând la nivelul:
   - *structurilor simpatice centrale* – ***simpatoliticele cu acțiune centrală***
   - *ganglionilor vegetativi* – ***ganglioplegicele***
   - *sinapsei neuro-efectoare simpatice*
     - ***neurosimpatoliticele***;
     - ***blocantele beta-adrenergice***;
     - ***blocantele alfa-adrenergice***;
     - ***blocantele alfa și beta-adrenergice.***
2. **Blocante ale canalelor de calciu**
3. **Vasodilatatoare directe** – scad rezistența periferică prin acțiune directă pe mușchiul neted vascular, independent de controlul simpatic.
4. **Medicamente care inhibă sistemul renină-angiotensină**
   - ***inhibitorii enzimei de conversie***;
   - ***antagoniștii receptorilor pentru angiotensină***;
   - ***antagoniștii reninei***;
   - ***blocantele beta-adrenergice.***
5. **Medicamente care scad volumul sangvin** – ***diureticele.***

Scanned with OKEN Scanner

8.4.1. Medicamentele care scad controlul simpatic

8.4.1.1. Simpatoliticele cu acțiune centrală

Simpatoliticele cu acțiune centrală sunt medicamente care stimulează (direct sau indirect) formațiuni α_2-adrenergice centrale, ceea ce determină efect inhibitor asupra controlului simpatic periferic. Efectul hipotensiv este moderat, iar reflexele simpatice de adaptare ortostatică și la efort sunt în general păstrate.

Clonidina (Catapresan, Haemiton), derivat imidazolic, **stimulează receptorii α_2 centrali** de la nivelul unor structuri bulbare și hipotalamice, cu scăderea tonusului simpatic periferic și a tensiunii arteriale. **Acționează și pe receptori imidazolici** (receptori I_1 – specifici pentru structura clonidinei), cu aceeași localizare.

După administrarea orală, **clonidina** produce bradicardie și scade moderat forța de contracție a miocardului, cu scăderea tensiunii arteriale pentru 4-24 de ore. Reduce fluxul sangvin în teritoriul cerebral și splahnic, fără să scadă însă fluxul sangvin renal și filtrarea glomerulară, ceea ce recomandă utilizarea clonidinei la hipertensivii care asociază insuficiență renală. Scade moderat secreția de renină și natriureza, crescând consecutiv volemia. Poate realiza scăderea tensiunii arteriale la pacienții care nu au răspuns la altă medicație antihipertensivă. Nu scade rezistența periferică și nu produce hipotensiune cu caracter ortostatic. Tratamentul se începe cu doze mici, de obicei un comprimat de 0,1 mg sau 0,15 mg seara la culcare sau 0,1 mg de două ori pe zi. Dacă este necesar, se crește treptat doza până la 0,4-0,6 mg pe zi, fracționat în două prize. Se indică în formele medii și severe de hipertensiune arterială. Se poate asocia cu diuretice, evitând astfel retenția hidrosalină, sau cu hidralazină.

Ca **reacții adverse**, produce frecvent sedare, somnolență, constipație și ***uscăciunea gurii*** (inhibă secreția salivară prin acțiune centrală). Oprirea bruscă a medicației nu este recomandată, întrucât apar „fenomene de rebound" (tensiunea arterială crește brusc la valori egale sau mai mari cu cele anterioare tratamentului). Este contraindicată la pacienții care asociază psihoze depresive, întrucât poate reactiva psihoza. În timpul tratamentului cu clonidină, se recomandă evitarea băuturilor alcoolice (efect deprimant central sinergic) și prudență în dozarea barbituricelor.

Rilmenidina (Tenaxum) acționează îndeosebi la nivelul receptorilor imidazolici și mai puțin pe receptorii α_2. Determină scăderea tensiunii arteriale fără hipotensiune ortostatică, iar efectul sedativ este minor. Se administrează 1 mg (1 comprimat) pe zi sau, la nevoie, 1 mg de două ori pe zi. Este contraindicată în depresia severă și insuficiența renală severă. Poate produce ***uscăciunea gurii***.

Moxonidina (Physiotens) scade tensiunea arterială, în special ca urmare a acționării receptorilor imidazolici de la nivelul bulbului. Poate produce sedare și ***uscăciunea gurii***. Tratamentul se începe cu doze mici, respectiv 0,2 mg pe zi, care se cresc progresiv până la 0,4 mg pe zi sau chiar 0,3 mg de două ori pe zi. Se tolerează mai bine decât clonidina.

Alfa-metildopa (Aldomet, Dopegyt) este un analog al DOPA (dihidroxifenilalanină), care este precursorul catecolaminelor fiziologice. Alfa-metildopa

Scanned with OKEN Scanner

pătrunde în creier, substituie DOPA în lanțul metabolic și determină sinteza de alfa-metilnoradrenalină (fals neurotrasmițător) care va stimula formațiunile receptoare α_2-adrenergice centrale, cu inhibarea consecutivă a simpaticului periferic. Alfa-metildopa este avantajoasă la hipertensivii cu insuficiență renală întrucât nu scade filtratul glomerular. Se poate asocia cu furosemid și vasodilatatoare. Ca reacții adverse produce: sedare, somnolență (se atenuează pe durata tratamentului), stare depresivă (contraindicată în psihoze depresive), ***uscăciunea gurii*** și constipație. Rar, poate produce anemie hemolitică care impune oprirea tratamentului. Fenomenele de „rebound" la oprirea medicației sunt mult mai rare decât în cazul clonidinei. Se administrează oral, în doze de 250 mg până la 2 g pe zi.

Rezerpina este un neurosimpatolitic care acționează central (îndeosebi la nivelul hipotalamusului posterior) și mai ales periferic, printr-un mecanism comun de împiedicare a recaptării noradrenalinei în granulele de depozit ale terminațiilor catecolaminergice.

Simpatoliticele cu acțiune centrală produc ***reacții adverse la nivelul cavității bucale*** reprezentate de: xerostomie, modificări ale gustului, durere și/sau tumefacția glandelor salivare.

8.4.1.2. Ganglioplegicele

Ganglioplegicele acționează prin blocarea receptorilor nicotinici din ganglionii vegetativi simpatici și parasimpatici. Îndepărtarea controlului simpatic vasomotor și cardiostimulator conduce la scăderea marcată a tensiunii arteriale cu pronunțat caracter ortostatic. Paralizia brutală, prelungită și neselectivă a ganglionilor vegetativi explică reacțiile adverse numeroase și limitarea utilizării clinice a acestor medicamente.

Trimetafanul, ganglioplegic cu durată de acțiune relativ scurtă, este folosit în perfuzie intravenoasă în urgențele hipertensive (îndeosebi în hipertensiunea cu disecție de aortă), în edemul pulmonar acut și pentru producerea hipotensiunii controlate (metodă care realizează reducerea sângerării pe durata unor intervenții chirurgicale, ca urmare a scăderii tensiunii arteriale). Utilizarea trimetafanului necesită multă prudență, fiind greu de manevrat terapeutic.

8.4.1.3. Neurosimpatoliticele

Neurosimpatoliticele (blocantele terminațiilor simpatice) acționează la nivelul componentei presinaptice a sinapselor simpatice periferice, scăzând disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică și consecutiv tensiunea arterială.

Guanetidina pătrunde în terminațiile presinaptice (prin același mecanism transportor care asigură recaptarea noradrenalinei) și **stabilizează membrana presinaptică, producând „bloc presinaptic"** cu acumularea în exces a neurotransmițătorului în butonul presinaptic. Acțiunea se produce exclusiv în sinapsele periferice întrucât guanetidina nu străbate bariera hematoencefalică. Administrarea orală a guanetidinei produce scăderea marcată a tensiunii arteriale, cu pronunțat caracter ortostatic. Din acest motiv, este contraindicată la persoanele vârstnice care asociază în general ateroscleroză. Produce de asemenea scăderea fluxului sangvin renal (este contraindicată la hipertensivii care

Scanned with OKEN Scanner

asociază insuficiență renală), bronhospasm (contraindicată la astmatici) și agravarea insuficienței cardiace. Reacțiile adverse și variabilitatea mare a dozelor terapeutice de la un pacient la altul limitează utilizarea guanetidinei. Utilizarea este rezervată cazurilor de hipertensiune severă sau celor care nu răspund la alt tratament. Se administrează în asociere cu diuretice și alte antihipertensive, preferabil cu hidralazină. Tratamentul se începe sub control medical, cu doze mici care se cresc progresiv. Doza utilă obișnuită este de 20-30 mg/zi în priză unică.

Rezerpina, alcaloid din *Rauwolfia serpentina*, acționează în special la nivelul sinapselor simpatice periferice și numai în mică măsură la nivelul terminațiilor noradrenergice din sistemul nervos central (hipotalamusul posterior), prin împiedicarea recaptării noradrenalinei în granulele de depozit. Rămasă în citoplasma butonului presinaptic, noradrenalina va fi în mare parte metabolizată de către MAO, scăzând astfel disponibilul de neurotransmițător. În plus, este împiedicată și sinteza de noi cantități de noradrenalină în granulele de depozit. La nivelul sistemului nervos central, se produce scăderea depozitelor sinaptice de dopamină și serotonină, ceea ce explică alte efecte ale rezerpinei (sedare, depresie, tulburări extrapiramidale etc.). Efectul hipotensor se instalează lent, este maxim după două săptămâni de tratament și persistă un timp după întreruperea tratamentului (1-6 săptămâni). Se administrează oral (0,25-0,5 mg/zi), în asociere cu un diuretic, în hipertensiunea ușoară sau medie. Administrată intramuscular în doze mai mari (**Raunervil** – fiole; 0,5-5 mg/doză), poate fi utilă în urgențe hipertensive. Ca reactii adverse, poate produce: sedare, stări depresive, congestie nazală, fenomene digestive (activarea ulcerului, pirozis, diaree). Tratamentul cu rezerpină trebuie întrerupt cu două săptămâni înaintea intervențiilor chirurgicale.

Neurosimpatoliticele pot produce ***la nivelul cavității bucale*** xerostomie și rareori sângerări ale mucoasei.

8.4.1.4. Blocantele beta-adrenergice

Blocantele beta-adrenergice sunt medicamente care scad tensiunea arterială, îndeosebi **prin inhibarea secreției de renină**, care este controlată beta-adrenergic. **Asociază deprimare cardiacă**, cu scăderea debitului cardiac, și **blocarea unor formațiuni beta-adrenergice centrale**, cu scăderea tonusului simpatic periferic. Se pot administra în monoterapie sau asociate cu un diuretic sau cu alte hipotensoare. Se indică în toate formele de hipertensiune. Întrucât asociază efect antianginos și antiaritmic, sunt utile în hipertensiunea arterială asociată cu boală cardiacă ischemică sau cu tulburări de ritm. Se recomandă și la tineri cu hipertensiune datorată hiperactivității adrenergice.

Se pot utiliza **beta-blocante neselective** (blochează receptorii β_1 și β_2) sau **selective** (blochează receptorii β_1). **Beta-blocantele neselective – propranolol, nadolol** – sunt contraindicate la pacienții care asociază astm bronșic sau afecțiuni vasculospastice periferice. **Beta-blocantele selective** sunt mai avantajoase și se utilizează mai frecvent, fiind reprezentate de **atenolol, metoprolol, bisoprolol (Concor), betaxolol (Lokren)** și **nebivolol (Nebilet)**.

Nebivololul (Nebilet) este un β_1-blocant selectiv care asociază efect vasodilatator. Vasodilatația este determinată de creșterea eliberării de NO la nivel

Scanned with OKEN Scanner

endotelial, ca urmare a stimulării nitric-oxid-sintetazei endoteliale de către nebivolol. Vasodilatația determină scăderea semnificativă a rezistenței vasculare periferice. Asocierea nebivololului cu un diuretic de tipul hidroclorotiazidei este avantajoasă; există chiar preparat tipizat, numit **Co-nebilet**, care asociază nebivolol cu o doză mică de hidroclorotiazidă.

Reacțiile adverse determinate de beta-blocante sunt cauzate de scăderea controlului simpatic beta-adrenergic și constau în: agravarea insuficienței cardiace, bradicardie și tulburări de conducere. În cazul beta-blocantelor neselective, se adaugă bronhoconstricție și agravarea fenomenelor de ischemie periferică. Administrarea beta-blocantelor neselective la diabeticii sub medicație hipoglicemiantă (preparate de insulină sau antidiabetice orale) necesită prudență, deoarece pot favoriza reacții hipoglicemice și maschează simptomatologia dată de hipoglicemie. Tratamentul beta-blocant trebuie întrerupt treptat. Întreruperea bruscă la pacienții care asociază boală cardiacă ischemică poate agrava angina și poate determina aritmii sau chiar infarct miocardic.

La nivelul cavității bucale, pot produce xerostomie, reacții lichenoide, reacții de tip pemfigus și leziuni veziculoerozive.

8.4.1.5. Blocantele alfa-adrenergice

Blocantele alfa-adrenergice utilizate actualmente în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale sunt α_1-blocante selective, de tipul **prazosin**, **doxazosin** și **urapidil**.

Prazosinul (Minipress) blochează selectiv receptorii α_1-adrenergici postsinaptici de la nivelul arteriolelor și venulelor, fără să influențeze receptorii presinaptici α_2. Consecutiv, receptorii α_2 presinaptici pot fi acționați de noradrenalina eliberată în fanta sinaptică, cu scăderea ulterioară a eliberării acesteia, explicând lipsa tahicardiei și a hipersecreției de renină. Prin blocarea receptorilor α_1, produce **vasodilatație arterială** (cu scăderea rezistenței periferice) și **venodilatație** (cu scăderea întoarcerii venoase și ușurarea muncii inimii) ceea ce explică utilitatea prazosinului și în tratamentul insuficienței cardiace. Circulația renală nu este influențată. Se utilizează în formele medii și severe de hipertensiune, asociindu-se în general cu un diuretic, eventual și cu alte antihipertensive. Tratamentul se începe cu doze mici (0,5 mg) care vor fi crescute progresiv. Prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală, cu bolnavul culcat, deoarece în primele zeci de minute de la prima doză poate apărea un sindrom caracterizat prin amețeli, palpitații și lipotimie, cunoscut sub denumirea de **„fenomen al primei doze"**. Simptomatologia menționată este cauzată de hipotensiunea posturală care depinde de doză și este agravată de efort și de deficitul de sodiu. După prima administrare, dozele pot fi crescute progresiv, în funcție de răspunsul terapeutic. Doza medie este de 5-10 mg/zi.

Prazosinul acționează ca antagonist și pe receptori α_1 de la nivelul capsulei prostatei, ameliorând astfel simptomatologia determinată de adenomul de prostată. Este avantajos la bărbați hipertensivi care asociază adenom de prostată.

Poate produce ***xerostomie***.

Doxazosinul (Cardura) este un α_1-blocant selectiv, cu efect asemănător prazosinului și durată mai lungă de acțiune. Se administrează o singură doză pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Se indică în hipertensiunea arterială și în tratamentul pacienților cu adenom de prostată.

Urapidilul (Tachyben, Ebrantil) este un α_1-blocant care asociază și alte acțiuni (agonist α_2, slab β_1-blocant, agonist slab pe unii receptori serotoninergici). Se administrează injectabil intravenos în unele urgențe hipertensive. Se poate utiliza și în administrare orală în hipertensiunea moderată.

Blocantele α neselective de tipul **fentolaminei** și **fenoxibenzaminei** nu sunt utile în tratamentul hipertensiunii esențiale datorită tahicardiei reflexe și a altor reacții adverse. Se indică doar în tratamentul hipertensiunii din feocromocitom (asociate cu β-blocante) sau în crizele hipertensive determinate de supradozarea simpatomimeticelor.

8.4.1.6. Blocantele alfa- și beta-adrenergice

Carvedilolul (Dilatrend, Coryol) are acțiune antagonistă față de receptorii α_1- și receptorii β-adrenergici (blochează receptorii α_1 și β în proporție aproximativ egală, adică în raport de 1:1). Este un blocant adrenergic de primă alegere în tratamentul de fond al insuficienței cardiace compensate (scade mortalitatea). Se utilizează mai rar la pacienți care au doar HTA, dar este avantajos la cei care asociază HTA și insuficiență cardiacă. Se administrează oral.

Labetalolul acționează prin blocarea receptorilor α_1, β_1 si β_2, dar cu afinitate mai mare pentru receptorii β; raportul este de 3:1 pentru receptorii β. Se indică în tratamentul feocromocitomului și al unor urgențe hipertensive. Scăderea TA se produce ca urmare a efectului α_1-blocant, care determină scăderea rezistenței vasculare periferice. Se poate administra atât oral, cât și injectabil. Se indică în tratamentul feocromocitomului (unde asocierea α și β blocării este avantajoasă) și în tratamentul unor urgențe hipertensive.

8.4.2. Blocantele canalelor de calciu

Blocantele canalelor calciului scad tensiunea arterială ca urmare a **vasodilatației arteriale** sau a **deprimării cordului**. Vasodilatația se datorează blocării canalelor de calciu voltaj-dependente de tip L din membrana celulelor musculare netede ale peretelui vascular, cu scăderea influxului de Ca^{2+} și implicit a disponibilul de calciu intracelular. Deprimarea cordului se datorează blocării canalelor de calciu din membrana celulelor miocardice, cu scăderea disponibilului de calciu intracelular, a contractilității miocardice, frecvenței cardiace și implicit a debitului cardiac și tensiunii arteriale. Prin același mecanism se produce scăderea excitabilității și conductibilității miocardice, cu consecințe antiaritmice.

Blocantele canalelor de calciu se clasifică (în funcție de structura chimică) în: **dihidropiridine, benzotiazepine** și **fenilalchilamine** (a se vedea 8.3. „Medicația antianginoasă").

Dihidropiridinele – reprezentate de **nifedipină, amlodipină, felodipină, lercanidipină** și **lacidipină** – acționează îndeosebi la nivelul vaselor, producând vasodilatație, cu scăderea rezistenței periferice și scăderea consecutivă a valorilor tensionale. În condiții terapeutice, nu influențează semnificativ cordul. În plus, ar

Scanned with OKEN Scanner

avea și efect antiaterogen prin împiedicarea supraîncărcării cu calciu a peretelui arterial.

Nicardipina este o dihidropiridină care se administrează în perfuzie venoasă continuă. Se indică în situații în care terapia orală nu este posibilă – spre exemplu, în creșteri tensionale care apar pre- și postoperator sau în urgențe hipertensive majore (encefalopatie hipertensivă) și în preeclampsie.

Fenilalchilaminele (verapamil) și **benzotiazepinele (diltiazem)** acționează îndeosebi la nivelul canalelor de calciu din membrana celulelor miocardice.

Blocantele canalelor de calciu sumează efecte antihipertensive, antianginoase și antiaritmice. Scăderea tensiunii arteriale nu are caracter ortostatic. Se pot asocia cu alte categorii de antihipertensive. Se pot utiliza la hipertensivii care asociază insuficiență renală, diabet și astm bronșic.

La nivelul cavității bucale, pot produce hipertrofie gingivală (îndeosebi nifedipina), xerostomie sau alterarea gustului (disgeuzie) în cazul diltiazemului.

8.4.3. Vasodilatatoarele directe

Vasodilatatoarele directe produc relaxarea musculaturii netede vasculare prin **mecanism direct** (stimularea guanilat-ciclazei, cu creșterea GMPc în celula musculară netedă vasculară), ceea ce determină scăderea rezistenței periferice și a întoarcerii venoase. Sunt indicate atât în tratamentul HTA, cât și al unor forme de insuficiență cardiacă.

Hidralazina, un derivat al hidrazinei, dilată arteriolele (nu și venele) și, ca urmare, produce reducerea rezistenței periferice cu scăderea tensiunii arteriale diastolice. Compensator, se declanșează însă stimulare simpatică cu tahicardie, vasoconstricție și creșterea secreției de renină, la care se adaugă creșterea volumului circulant. De aceea, hidralazina trebuie asociată obligatoriu cu un simpatolitic (obișnuit beta-blocant) și cu un diuretic. Se indică în forme moderate sau severe de hipertensiune arterială, inclusiv în cazurile care asociază insuficiență renală, deoarece crește fluxul sangvin renal, deși nu îmbunătățește funcția renală. **Metabolizarea hidralazinei** se face la primul pasaj hepatic, în principal prin **N-acetilare hepatică**, ceea ce îi conferă biodisponibilitate mică. Acetilarea prezintă variații individuale, după cum pacientul este **acetilator rapid** sau **lent**. Prin urmare, disponibilitatea individuală a medicamentului este diferită, la acetilatorii lenți concentrațiile plasmatice fiind mai mari. Efectul apare în general la 1-2 ore după administrarea orală și se menține 6-8 ore. Se administrează inițial 10 mg de 2 ori/zi, crescând progresiv doza în funcție de evoluția clinică până la maximum 200 mg/zi în două prize. În unele urgențe hipertensive, se poate folosi forma injectabilă. Ca **reacții adverse**, produce cefalee, înroșirea feței, transpirații, greață, anorexie și palpitații. La pacienții cu boală cardiacă ischemică, poate determina apariția durerilor anginoase sau a aritmiilor pe fond ischemic, datorită stimulării simpatice și tahicardiei reflexe. După administrări prelungite, poate produce polinevrite. Alte reacții adverse sunt reprezentate de congestie nazală, mai rar leucopenie, trombocitopenie și anemie. ***La nivelul cavității bucale***, poate produce xerostomie și reacții de tip lupus.

Scanned with OKEN Scanner

Diazoxidul este o substanță cu structură asemănătoare diureticelor tiazidice, care nu are însă efect diuretic. Mecanismul de acțiune ar consta în deschiderea canalelor de potasiu cu hiperpolarizare la nivelul celulelor musculare netede și celulelor β din pancreas. Ca urmare, determină vasodilatație arteriolară și inhibarea eliberării de insulină din pancreas cu hiperglicemie. Se folosește numai în unele urgențe hipertensive, injectat intravenos rapid. În afară de proprietățile hiperglicemiante, favorizează creșterea uricemiei. În unele țări, se folosește în administrare orală pentru tratarea hipoglicemiei secundară insulinoamelor.

Minoxidilul este un antihipertensiv de rezervă, cu administrare orală. Acționează prin deschiderea canalelor de potasiu din membrana celulelor musculare netede vasculare de către un metabolit activ, minoxidil-sulfatul. Consecutiv, crește permeabilitatea pentru potasiu, se reduce capacitatea de contracție a musculaturii netede vasculare și se produce arteriolodilatație. Determină reacții adverse semnificative – tahicardie supărătoare, retenție hidrosalină marcată cu edeme sau revărsat lichidian pericardic (la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală), cefalee și sindrom Stevens-Johnson. Favorizează creșterea părului, producând hipertricoză la femei. Acest efect poate fi util în tratamentul alopeciei la bărbați, utilizându-se sub formă de aplicații locale.

Nitroprusiatul de sodiu acționează atât prin stimularea guanilat-ciclazei la nivelul celulei musculare netede din peretele vascular, cât și prin eliberarea de oxid nitric. Se administrează în perfuzie venoasă, în urgențe hipertensive sub supraveghere medicală.

Nitroglicerina administrată în perfuzie venoasă, sub monitorizarea tensiunii arteriale, este eficientă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale perioperatorii și se folosește și pentru realizarea hipotensiunii controlate.

Fenoldopamul este un compus nou. Acționează ca agonist al receptorilor dopaminergici D_1, producând vasodilatație arteriolară, cu creșterea irigării renale și scăderea tensiunii arteriale. Se administrează în perfuzie venoasă continuă, în doze care se cresc progresiv. Este indicat în hipertensiunea postoperatorie, în urgențe hipertensive și în unele forme de insuficiență cardiacă.

8.4.4. Medicamentele care inhibă sistemul renină-angiotensină

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este implicat în reglarea valorilor tensionale. O importanță deosebită i s-a acordat în ultimii ani și în ceea ce privește hipertensiunea arterială, întrucât asupra sa intervin anumite clase de medicamente antihipertensive.

Renina, eliberată de cortexul renal (zona juxtaglomerulară) acționează asupra **angiotensinogenului** și îl transformă în **angiotensină I** (decapeptidă). **Angiotensina I** este apoi convertită de către enzima de conversie endotelială (EC, cunoscută și ca peptidil-dipeptidază sau dipeptidil-carboxipeptidază) în **angiotensină II**, un octapeptid cu puternic efect vasoconstrictor. Enzima de conversie, sub denumirea de **kininază II**, inactivează bradikinina (substanță endogenă cu rol

Scanned with OKEN Scanner

vasodilatator) – fig. 8.5. Angiotensina II este metabolizată în **angiotensină III** (heptapeptid) care are efect mai redus și mai scurt.

Angiotensina II are efect vasoconstrictor și, împreună cu Ang III, stimulează eliberarea aldosteronului. În plus, Angiotensina II influențează sistemul nervos central și periferic, determinând creșterea activității cardiace și creșterea rezistenței periferice. Efectele angiotensinei II se produc prin acționarea unor receptori specifici, cunoscuți ca **receptori AT1** și **receptori AT2**.

Clasele de medicamente antihipertensive care intervin asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt reprezentate de: **beta-blocante** (scad secreția de renină), **inhibitori ai enzimei de conversie** (scad cantitatea de angiotensină II, ca urmare a inhibării enzimei de conversie), **antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină** (blochează receptorii AT_1); **antagoniști ai reninei** (antagonizează efectul reninei) și **diuretice antialdosteronice** (antagonizează efectul aldosteronului) – fig. 8.5.

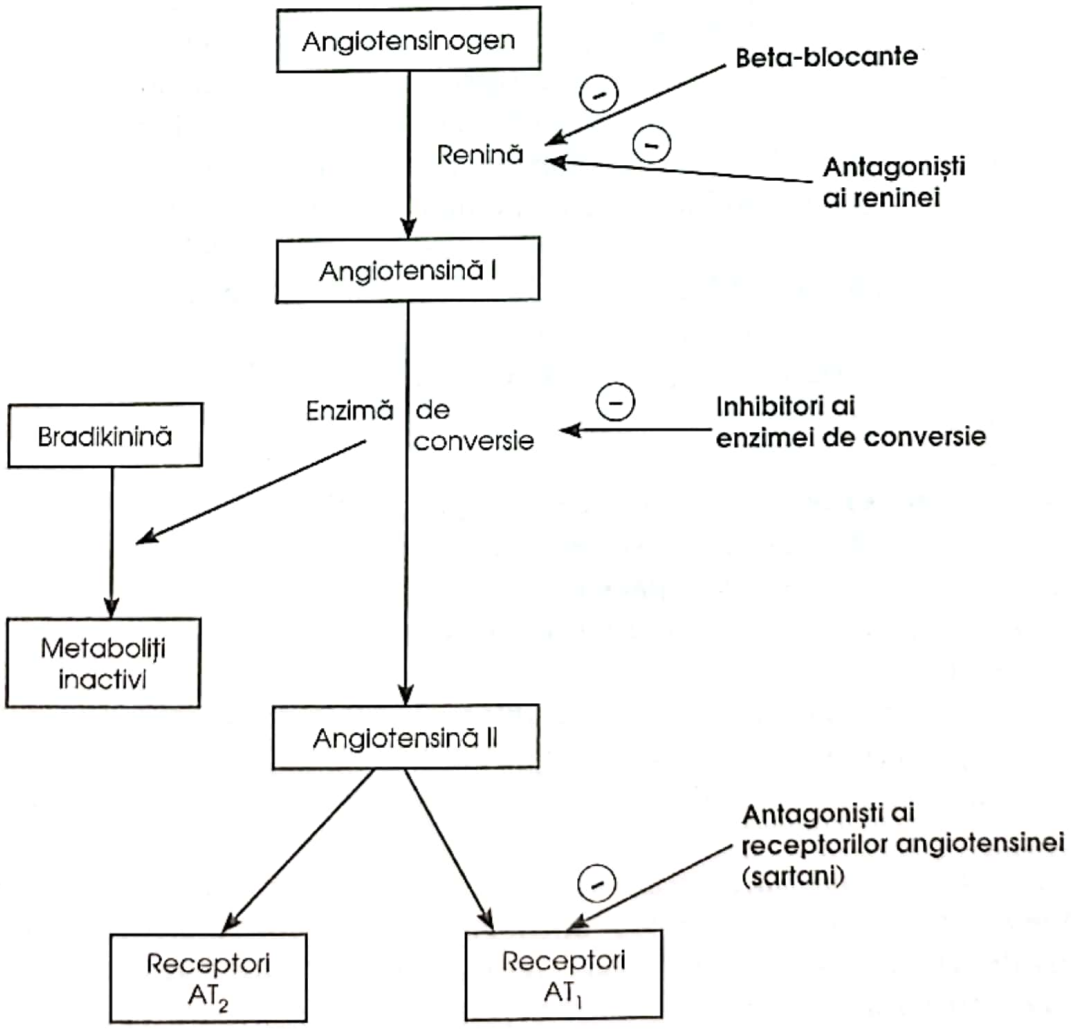


Fig. 8.5. Influențarea medicamentoasă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

8.4.4.1. Inhibitorii enzimei de conversie

Inhibitorii enzimei de conversie (IEC) **scad cantitatea de angiotensină II** ca urmare a **inhibării enzimei de conversie**, producând astfel **dilatația arteriolelor**, cu scăderea rezistenței periferice totale și a tensiunii arteriale. Se produce de asemenea scăderea secreției de aldosteron și creșterea cantității de bradikinină (enzima de conversie metabolizează bradikinina), cu consecințe vasodilatatoare atât directe, cât și prin formarea unor cantități sporite de PGE_2 și prostaciclină. Debitul cardiac și frecvența cardiacă nu sunt modificate semnificativ. Nu determină stimulare simpatică reflexă (ca în cazul vasodilatatoarelor directe) și pot fi utilizați în siguranță la pacienți cu boală cardiacă ischemică.

IEC acționează atât asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron de tip endocrin (reprezentat de renina secretată la nivel juxtaglomerular și de angiotensina plasmatică), cât și la nivelul sistemelor renină-angiotensină de la nivelul endoteliului, miocardului și altor țesuturi. Consecutiv, IEC au și alte efecte benefice asupra aparatului cardiovascular și efecte favorabile asupra rinichiului (stabilizează funcția renală și scad proteinuria). Ca urmare, sunt indicați în **tratamentul insuficienței cardiace**, în tratarea pacienților aflați **în perioada post-infarct miocardic acut** și la pacienți cu **nefropatie diabetică** (ameliorează funcția renală scăzută și reduc proteinuria). Pot fi însă utili și la diabetici hipertensivi care nu au încă afectare renală și chiar la diabetici fără hipertensiune arterială. În plus, s-a dovedit că IEC scad chiar incidența diabetului la pacienți cu risc cardiovascular crescut.

Administrarea IEC în HTA se poate face ca monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive (hidroclorotiazidă în doze mici; blocante ale canalelor de calciu – preferabil dihidropiridine; β-blocante). În cazul asocierii cu diuretice, se va evita administrarea acestora în primele zile de tratament cu IEC, datorită riscului de hipotensiune.

Reacțiile adverse produse de IEC sunt reprezentate de:

- hipotensiune arterială (mai importantă la începutul tratamentului). Hipotensiunea poate fi severă la pacienți care au primit diuretice, la cei cu hipovolemie secundară pierderilor digestive de apă și Na^+ (vărsături, diaree) sau cu restricție importantă de sodiu.
- tuse seacă – necesită înlocuirea IEC cu blocanți ai receptorilor de angiotensină.
- bronhospasm, obstrucție nazală, erupții cutanate și angioedem (risc crescut la pacienții cu antecedente de edem angioneurotic de altă etiologie și la rasa neagră). Bradikinina și substanța P par să fie responsabile pentru tuse și angioedem la IEC.
- creșterea creatininemiei și ocazional insuficiență renală acută, la pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau rinichi unic. IEC se contraindică la pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală și la cei cu rinichi unic. La pacientul cu insuficiență renală cronică, este necesară ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei, plus monitorizarea creatininei serice și a potasemiei.
- hiperkaliemie, mai probabilă la pacienții cu diabet sau cu insuficiență renală. Apare datorită scăderii secreției de aldosteron și este favorizată de asocierea diureticelor care economisesc potasiul.
- febră medicamentoasă.

Scanned with OKEN Scanner

- rar, se pot produce reacții adverse hematologice (neutropenie, leucopenie, excepțional anemie aplastică).
- efect nociv asupra embrionului și fătului. Administrarea este contraindicată la gravide în trimestrul 2 și 3 de sarcină. Există dovezi care arată că administrarea în primul trimestru de sarcină are risc teratogen crescut.
- ***la nivelul cavității bucale***, pot produce xerostomie, glosită, ulcerații bucale (sindrom Stevens-Johnson) și reacții de tip lichenoid. Alterarea gustului (disgeuzie) este mai frecventă în cazul captoprilului și constă fie în reducerea sau dispariția gustului, fie în apariția unui gust metalic.

Captoprilul, primul inhibitor de enzimă de conversie utilizat în clinică, are în structura chimică o grupare –SH (sulfhidril). Această grupare leagă radicalii liberi, ceea ce îi conferă captoprilului un posibil rol antioxidant cu consecințe benefice în limitarea aterogenezei și a modificărilor implicate în ischemia acută sau în perioada post-infarct miocardic. Spre deosebire de alți compuși din categoria IEC, **captoprilul este activ ca atare** (nu necesită activare la nivelul ficatului). Se absoarbe digestiv relativ bine, dar prezența alimentelor îi scade absorbția. Din aceste considerente, se recomandă ca administrarea să se facă cu o oră înainte de masă. Efectul este rapid, dar de scurtă durată, ceea ce implică administrarea a 2-3 doze pe zi. Eliminarea se face pe cale renală, parțial sub formă activă și restul sub formă de metaboliți. Dozele uzuale sunt de 25 mg administrate înainte de mese, de 2-3 ori pe zi. La nevoie, dozele se pot crește până la 100-150 mg/zi. La vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală, se reduc dozele.

O practică frecventă este aceea de a administra **captopril sublingual la pacienți cu puseu hipertensiv.** Este demonstrat faptul că în astfel de situații se obține o scădere relativ rapidă a valorilor tensionale, de regulă cu 20-30 mm Hg. Acesta este un prim gest terapeutic în puseul hipertensiv. De regulă, se asociază diuretic injectabil și obligatoriu trebuie recomandată medicație antihipertensivă orală pe termen mediu și lung.

Enalaprilul (Renitec, Enap) este un promedicament administrat oral care se transformă în formă activă, **enalaprilat**, la nivelul ficatului. Absorbția enalaprilului nu este influențată de prezența alimentelor, iar durata de acțiune este mai lungă decât în cazul captoprilului. Doza obișnuită este de 5-10 mg de două ori pe zi, putându-se ajunge la 40 mg pe zi. **Enalaprilatul** este disponibil ca preparat injectabil. Nu se absoarbe după administrare orală și de aceea se administrează injectabil intravenos, în special în urgențe hipertensive.

Lisinoprilul (Ranolip) este de fapt „derivatul lisin" al enalaprilatului. **Este activ ca atare** și se administrează oral.

Actualmente se folosesc frecvent și **alți inhibitori ai enzimei de conversie – perindopril (Prestarium), quinapril (Accupro), fosinopril (Monopril), ramipril (Tritace), trandolapril (Gopten), zofenopril (Zomen)** și **moexipril**. Sunt compuși cu durată de acțiune mai lungă, care se comportă ca **promedicamente**, fiind transformați în formă activă prin hidroliză, în special la nivelul ficatului. Trebuie menționat că în cazul **perindoprilului (Prestarium)**, ingestia de alimente scade biodisponibilitatea (scade transformarea în forma activă). Ca urmare, administrarea trebuie făcută înainte de masă.

Scanned with OKEN Scanner

Eliminarea IEC se face în general pe cale renală, fie în formă activă, fie ca metaboliți. La pacienții cu insuficiență renală și la vârstnici, este necesară prudență, cu scăderea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei. Fac excepție **fosinoprilul** și **trandolaprilul**, care se elimină sub formă de metaboliți atât pe cale biliară, cât și renală.

8.4.4.2. Antagoniștii receptorilor angiotensinei

Acționarea receptorilor AT_1 de către angiotensină este responsabilă de o serie de efecte fiziopatologice: vasoconstricție; stimularea eliberării de aldosteron; inhibarea eliberării de renină; intensificarea eliberării de noradrenalină; efecte asupra sistemului nervos (stimularea centrului setei, eliberarea de hormon antidiuretic, stimulare simpatică); implicarea în angiogeneză; influențarea permeabilității vasculare; producerea hipertrofiei cardiovasculare. Funcția receptorului AT_2 este mai puțin cunoscută, existând date care sugerează efecte benefice cardiovasculare (efect antiproliferativ și posibil antiischemic).

Antagoniștii receptorilor angiotensinei cunoscuți sub denumirea de **„sartani"** blochează receptorii AT_1, împiedicând astfel efectele angiotensinei II și determinând scăderea valorilor tensionale. Antagoniștii receptorilor angiotensinei nu influențează metabolismul bradikininei, ceea ce ar putea explica frecvența redusă a tusei și angioedemului.

Primul compus folosit în practica medicală a fost **losartanul**. Actualmente, se folosesc frecvent în tratamentul HTA și alți blocanți ai receptorului AT_1- **valsartan (Diovan)**, **telmisartan (Micardis, Pritor)**, **candesartan (Atacand)**, **irbesartan (Aprovel)** și **olmesartan (Santini)**.

Antagoniștii receptorilor angiotensinei sunt mai bine tolerați decât inhibitorii enzimei de conversie, constituind o alternativă de tratament pentru pacienții cu tuse indusă de tratamentul cu IEC. În doze adecvate, au și **alte indicații**: tratamentul insuficienței cardiace, realizarea „protecției renale" la pacienții cu diabet zaharat (scad proteinuria) și tratamentul pacienților aflați în perioada post-infarct miocardic acut.

Reacțiile adverse sunt similare cu cele ale inhibitorilor enzimei de conversie, inclusiv cele legate de utilizarea pe durata sarcinii.

Asocierea IEC – „sartan", care fusese considerată cândva utilă, nu mai este recomandată din cauza toxicității demonstrate ulterior prin studii clinice.

Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, s-au realizat și preparate tipizate care asociază un compus din categoria „sartani" cu un alt antihipertensiv – exemplu: **Co-Diovan** (valsartan+hidroclorotiazidă); **Pritor plus** (telmisartan+hidroclorotiazidă); **Exforge** (valsartan+ amlodipină).

8.4.4.3. Antagoniștii reninei

Aliskirenul (Rasilez) este primul compus din categoria antagoniști ai reninei utilizat ca antihipertensiv. Are structură non-peptidică și specificitate mare pentru renina umană. Se leagă de situsul proteolitic activ al reninei, producând **inhibarea directă a activității reninei plasmatice** și blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Consecutiv, scade cantitatea de angiotensină I și angiotensină

Scanned with OKEN Scanner

II, scade eliberarea de aldosteron și produce vasodilatație cu scăderea valorilor tensionale. Nu influențează degradarea bradikininei.

Se administrează oral. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu hidroclorotiazida. Asocierea cu un inhibitor al receptorilor pentru angiotensină sau cu un IEC necesită prudență, îndeosebi la bolnavii care asociază HTA, diabet zaharat și/sau afectare renală. Date mai noi din literatură menționează că trebuie evitată asocierea cu un inhibitor al receptorilor pentru angiotensină sau cu un IEC. Ca **reacții adverse**, poate determina hiperpotasemie, mai frecventă la hipertensivii diabetici cu afectare renală. Mai rar, produce hipotensiune simptomatică (în condiții de hipovolemie), rinofaringită medie/ușoară, greață și diaree. Este **contraindicat** la bolnavii cu antecedente de angioedem, în sarcină și pe durata alăptării, în insuficiența renală severă și la pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală.

8.4.5. Medicamentele care scad volumul sangvin – diureticele ca antihipertensive

Diureticele acționează ca antihipertensive prin scăderea volemiei și depleție salină, eventual prin acțiune vasodilatatoare directă. Se presupune că sodiul crește rezistența vasculară prin creșterea rigidității vaselor, legată probabil de modificarea schimbului de sodiu-calciu în sensul creșterii calciului intracelular. Acest efect este inversat de diuretice sau de restricția de sodiu în dietă.

Diureticele se administrează ca monoterapie în formele ușoare de hipertensiune arterială, iar în formele mai severe se asociază altor antihipertensive. Se consideră că în formele de hipertensiune care necesită mai multe antihipertensive, reducerea volemiei este foarte importantă și prin urmare asocierea diureticelor este necesară. Pe de altă parte, diureticele contracarează retenția hidrosalină care apare ca mecanism compensator în cazul celorlalte antihipertensive din schema terapeutică.

În tratamentul formelor ușoare și moderate de HTA se indică îndeosebi **hidroclorotiazida** și **indapamida (Tertensif)**, iar în formele mai severe **furosemidul.** Diureticele antialdosteronice **(spironolactona, triamterenul)** se pot asocia celorlalte diuretice pentru potențarea efectului diuretic sau pentru prevenirea hipopotasemiei.

Hidroclorotiazida (Nefrix), comprimate a 25 mg, se administrează de obicei 1 cp pe zi, dimineața, cu pauze de 1-2 zile pe săptămână (pentru a preveni hipopotasemia). Este contraindicată la hipertensivii care asociază diabet zaharat, gută sau insuficiență renală.

Indapamida (Tertensif) este un diuretic tiazidic non-sulfonamidic care asociază acțiune diuretică slabă și acțiune vasodilatatoare. Se utilizează frecvent în tratamentul hipertensiunii arteriale, fie în monoterapie, fie în asociații antihipertensive, în funcție de severitatea HTA. Nu este contraindicată la diabetici.

Furosemidul (diuretic de ansă) se poate administra în formele mai grave de hipertensiune, oral sau injectabil. Administrarea injectabilă se indică îndeosebi în puseul hipertensiv – se administrează injectabil intravenos (i.v.) 1-2 fiole, sub supraveghere medicală. Se indică în cazul asocierii hipertensiunii arteriale cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (a se vedea Cap. 9. „Diureticele").

Scanned with OKEN Scanner

Diureticele menționate pot produce ca **reactii adverse**: hipokaliemie, oboseală, slăbiciune musculară și xerostomie. Furosemidul poate determina modificări sangvine și ***reacții de tip lichenoid, inclusiv la nivelul cavității bucale.***

Diureticele antialdosteronice (spironolactona) au efect antihipertensiv modest, antagonizează efectul aldosteronului, interferând schimbul K^+/Na^+, cu reabsorbția consecutivă a potasiului și eliminarea de sodiu și apă. Sunt cunoscute ca **diuretice care economisesc potasiu.** Se asociază frecvent cu diuretice saluretice. Asocierea diureticelor antialdosteronice cu inhibitori ai enzimei de conversie sau blocanți ai receptorilor pentru angiotensină necesită prudență, din cauza riscului de hiperpotasemie.

Alegerea medicației antihipertensive trebuie să se facă individualizat, ceea ce presupune stabilirea medicației antihipertensive optime pentru menținerea valorilor tensionale în limite normale. Pentru controlul valorilor tensionale se poate recurge la **monoterapie** sau la așa-numita **„terapie combinată".**

Monoterapia presupune inițierea tratamentului antihipertensiv cu un singur medicament în doză mică, care se va crește progresiv dacă este cazul. Dacă astfel nu se ajunge la normalizarea valorilor tensionale, se poate recurge la schimbarea preparatului sau la **„terapia combinată"**, care presupune administrarea a două sau chiar trei preparate în doze mici. Antihipertensivele care vor constitui schema de tratament trebuie alese astfel încât să aibă mecanisme de acțiune diferite, să permită antagonizarea reciprocă a efectelor de tip compensator și să nu aibă reacții adverse de același tip. Totodată, se are în vedere și patologia asociată sau precauțiile și contraindicațiile consecutive acesteia. Astfel: **la hipertensivii care asociază diabet zaharat** se evită diureticele tiazidice, eventual beta-blocantele, și se administrează IEC (pentru protecția renală); la **cei care asociază boală cardiacă ischemică** se evită hipotensoarele care cresc consumul de oxigen al miocardului.

În practica stomatologică, asocierea vasoconstrictoare-anestezice locale este posibilă și pentru pacienții hipertensivi, dacă TA este bine controlată medicamentos. Este însă contraindicată aplicarea locală de adrenalină la nivel gingival atât la hipertensivi, cât și în cazul altor probleme cardiovasculare, deoarece absorbția adrenalinei la nivelul gingiei inflamate este crescută. Trebuie reținut că unele antihipertensive produc ***reacții adverse la nivelul cavității bucale,*** îndeosebi ***xerostomie.***

Asocierea unor medicamente utilizate în practica stomatologică cu unele antihipertensive determină **interacțiuni medicamentoase.** Astfel, analgezicele inhibitoare ale COX_1 scad efectul antihipertensiv al beta-blocantelor și diureticelor. Nu se recomandă administrarea concomitentă de beta-blocante și vasoconstrictoare (asociate anesteticelor locale), iar dacă această asociere se impune, se administrează doze foarte mici de vasoconstrictor. Folosirea preparatelor de pilocarpină, pentru stimularea secreției salivare, necesită prudență la persoanele sub tratament antihipertensiv, deoarece pilocarpina are efect aditiv cu antihipertensivele și poate provoca hipotensiune.

Determinarea TA poate fi inclusă în evaluarea medicală de rutină făcută de stomatolog, ceea ce ar permite decelarea mai precoce a cazurilor de HTA.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8.1. Principalele medicamente folosite ca antihipertensive

Clasă de medicamente	Mecanism de acțiune	Medicamente
Simpatolitice cu acțiune centrală	Scad controlul simpatic periferic ca urmare a stimulării unor formațiuni α-adrenergice centrale	Clonidină (Catapresan, Haemiton) Rilmenidină (Tenaxum) Moxonidină (Physiotens) Alfa-metildopa (Dopegyt, Aldomet)
Ganglioplegice	Blochează receptorii nicotinici la nivelul ganglionilor vegetativi	Trimetafan
Neurosimpatolitice	Scad disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică	Rezerpină Guanetidină
Beta-blocante	Blochează stimularea β-adrenergică a cordului; reduc secreția de renină	**β_1- selective** Atenolol (Tenormin) Metoprolol (Betaloc; Betaloc-Zoc) Bisoprolol (Concor) Betaxolol (Lokren) Nebivolol (Nebilet)
		β- neselective Propranolol (Inderal) Nadolol
		α și β blocante Carvedilol (Dilatrend, Coryol, Atram) Labetalol
Alfa$_1$-blocante	Blochează selectiv receptorii α_1 post-sinaptici	Prazosin (Minipress) Doxazosin (Cardura) Urapidil (Ebrantil) Terazosin
Blocante ale canalelor de calciu	Blochează canalele de calciu din membrana celulelor musculare netede vasculare sau/și a celulelor miocardiace	**Dihidropiridine** Nifedipină (Adalat) Amlodipină (Norvasc) Felodipină (Plendil) Lercanidipină (Leridip) Lacidipină (Lacipil) Nicardipină
		Benzotiazepine – Diltiazem (Diacordin)
		Fenilalchilamine – Verapamil (Isoptin)
Vasodilatatoare directe	Vasodilatație prin relaxarea musculaturii netede vasculare	Hidralazină (Hipopresol) Diazoxid Minoxidil Nitroprusiat de sodiu
Inhibitori ai enzimei de conversie (IEC)	Vasodilatație prin inhibarea enzimei de conversie, cu scăderea consecutivă a rezistenței periferice	Captopril (Capoten) Enalapril(Renitec; Enap; Ednyt) Perindopril (Prestarium) Lisinopril (Ranolip) Quinapril (Accupro) Fosinopril (Monopril) Ramipril (Tritace; Zenra) Trandolapril (Gopten) Zofenopril (Zomen) Benazepril (Cibacen) ***Asocieri tipizate*** IEC+diuretice sau IEC+ blocant al canalelor de calciu

Scanned with OKEN Scanner

Clasă de medicamente	Mecanism de acțiune	Medicamente
Blocanți ai receptorilor pentru angiotensină (sartani)	Blochează receptorii AT_1 pentru angiotensină, cu vasodilatație consecutivă	Losartan (Cozzar, Lozap, Lorista) Valsartan (Diovan) Telmisartan (Micardis, Pritor, Tolura) Candesartan (Atacand) Irbesartan (Aprovel) Olmesartan (Santini) ***Asocieri tipizate*** „sartan"+diuretic sau „sartan"+blocant al canalelor de calciu
Diuretice	Scad volemia prin creșterea eliminării de sodiu și apă	**Tiazide** Hidroclorotiazidă (Nefrix) Indapamidă (Tertensif)
		Diuretice de ansă – Furosemid (Lasix)
		Diuretice antialdosteronice Spironolactonă Triamteren

8.5. Medicația vasoactivă

Medicația vasoactivă cuprinde substanțe care pot modifica tonusul vascular, producând fie vasodilatație, fie vasoconstricție, în teritoriul arterial sau în cel venos, cu consecințe locale sau sistemice.

Vasodilatatoarele au acțiune localizată la anumite teritorii (vasele membrelor inferioare, vasele cerebrale) și sunt utilizate ca **medicație antiischemică.**

Vasoconstrictoarele pot avea *acțiune generalizată* (vasoconstricție sistemică) sau *localizată în anumite teritorii vasculare* – exemplu: vasoconstricție carotidiană, vasoconstricție la nivelul tubului digestiv sau vasoconstricție locală după aplicare topică pe mucoase.

8.5.1. Vasodilatatoarele antiischemice

Vasodilatatoarele antiischemice produc **vasodilatație de intensitate medie, limitată la anumite teritorii vasculare** (membre, creier), **neînsoțită de hipotensiune arterială.** Se utilizează îndeosebi în afecțiuni vasculospastice, pentru ameliorarea circulației deficitare la nivelul membrelor inferioare sau creierului.

Vasodilatația produsă de aceste medicamente se realizează prin modificarea controlului vegetativ asupra vaselor (blocante α-adrenergice, stimulante β_2-adrenergice) sau prin acțiune directă pe mușchiul neted vascular din teritoriile menționate (vasodilatatoare musculotrope).

Scanned with OKEN Scanner

8.5.1.1. Blocantele α-adrenergice

Tolazolina, indicată în sindromul Raynaud și în alte afecțiuni vasculospastice ale membrelor, are efect α blocant, efecte musculotrope directe și efecte indirecte beta-stimulante. Datorită reacțiilor adverse, se utilizează limitat.

Fentolamina (Regitin) este indicată în feocromocitom ca test de diagnostic și tratament sau în combaterea creșterilor tensionale apărute la oprirea bruscă a administrării clonidinei. Se utilizează de asemenea pentru combaterea necrozei produse de injectarea sau extravazarea paravenoasă a noradrenalinei, administrându-se în infiltrații locale.

Dihidroergotoxina (Secatoxin) este un amestec de alcaloizi din secara cornută (ergocornină, ergocristină, ergocriptină) în formă dihidrogenată. Se utilizează în tulburări circulatorii cerebrale de diverse etiologii (ateroscleroză cerebrală, accidente vasculare ischemice), tulburări circulatorii retiniene și cohleo-vestibulare. Efectele dihidroergotoxinei se produc prin blocarea receptorilor α-adrenergici în periferie, la care se adaugă efecte centrale (care scad controlul simpatic periferic) și stimulare dopaminergică și serotoninergică, cu consecințe metabolice benefice la nivel cerebral (creșterea consumului de oxigen, creșterea cantității de AMPc etc.)

Nicergolina (Sermion, Nicerium) acționează prin blocarea receptorilor α-adrenergici și relaxarea directă a musculaturii netede vasculare. Se utilizează în tratamentul afecțiunilor vasculare și metabolice cerebrale (accidente vasculare cerebrale, demență vasculară), precum și al tulburărilor circulației cohleo-vestibulare.

8.5.1.2. Stimulantele beta-adrenergice

Sunt reprezentate de **izoxuprină, bufenină și bametan.** Asociază în general și efecte stimulante β_2-adrenergice și efecte musculotrope directe. Se utilizează limitat în afecțiuni vasculospastice periferice.

8.5.1.3. Vasodilatatoarele musculotrope

Acidul nicotinic și derivați ai acestuia **(xantinol nicotinat, inozitol nicotinat)** au efect vasodilatator modest și asociază acțiune hipolipemiantă. Datorită efectelor adverse, se utilizează limitat în tulburări vasculospastice periferice și în tulburări de irigație cerebrală.

Pentoxifilina (Trental, Pentoxi-retard) are acțiune vasodilatatoare la nivelul vaselor membrelor și vaselor cerebrale, fără să modifice tensiunea arterială. În plus, ameliorează microcirculația prin creșterea plasticității hematiilor. Se indică în tratamentul arteriopatiilor obliterante cronice periferice și al tulburărilor circulatorii cerebrale (ateroscleroză cerebrală, sechele post-accident vascular).

Papaverina, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, are efecte vasodilatatoare musculotrope moderate și efect antispastic. Ca vasodilatator, se indică limitat în tulburări circulatorii periferice și cerebrale.

Buflomedilul sumează acțiune α blocantă și vasodilatatoare musculotropă, fiind eficient în tratamentul arteriopatiilor periferice.

Vincamina (Oxybral), alcaloid natural din *Vinca minor*, are efect vasodilatator cerebral și îmbunătățește metabolismul neuronal.

Scanned with OKEN Scanner

Vipocentina (Cavinton) este un derivat de vincamină, indicat în tulburări circulatorii cerebrale, retiniene și cohleo-vestibulare.

Extractul de Ginkgo biloba (Tanakan, Bilobil) ameliorează circulația arterială la nivelul creierului și al membrelor, mărește tonusul venos și activează metabolismul celular.

Alprostadilul (Vasaprostan) este o prostaglandină (PGE_1) cu efect vasodilatator. Se administrează în perfuzie venoasă și este util în tratamentul stadiilor avansate ale arteriopatiei obliterante.

Betahistina (Betaserc, Microser), analog sintetic al histaminei, are un efect agonist slab pe receptorii H_1 și un efect antagonist puternic pe receptorii H_3 de la nivelul SNC și sistemului nervos autonom. Consecutiv, produce relaxarea sfincterelor precapilare de la nivelul microcirculației urechii interne și are efect benefic la pacienții cu vertij.

8.5.2. Medicația vasoconstrictoare

Medicamentele vasoconstrictoare pot avea **acțiune generalizată,** producând creșterea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale (TA), sau **acțiune localizată în anumite teritorii vasculare.**

Vasoconstrictoarele cu acțiune generalizată sunt utile în insuficiența circulatorie acută periferică (în condiții de șoc/colaps), dar și în unele stări de hipotensiune arterială cronică sau hipotensiune ortostatică.

Vasoconstrictoarele cu acțiune localizată acționează fie **topic (local)** (hemostatice locale; decongestive ale mucoasei nazale și/sau conjunctivei), fie **într-un teritoriu vascular limitat**, de exemplu, la nivelul tubului digestiv (cu indicație în tratamentul unor hemoragii digestive) sau în teritoriul carotidian (cu efect antimigrenos).

Vasoconstrictoarele pot acționa atât la nivelul arterelor, cât și al venelor (simpatomimeticele), numai la nivelul arterelor (angiotensina) sau numai în teritoriul venos (dihidroergotamina).

8.5.2.1. Vasoconstrictoarele cu acțiune generalizată

Sunt reprezentate de catecolamine simpatomimetice sau substanțe înrudite cu acestea.

Noradrenalina (norepinefrina) are acțiune agonistă α-adrenergică, producând constricția arteriolelor și venulelor și consecutiv creșterea valorilor tensionale. Concomitent, crește fluxul coronarian, dar rămâne scăzut fluxul sangvin la nivel hepatic, pancreatic și renal. Se administrează în perfuzie venoasă montată la nivelul unei vene mari, pentru a evita fenomenele de ischemie/necroză locală. Nu trebuie amestecată cu alte medicamente. Administrarea se face sub controlul tensiunii arteriale, iar oprirea perfuziei trebuie făcută lent pentru a evita hipotensiunea de rebound.

Adrenalina (epinefrina) se utilizează în tratamentul șocului anafilactic, datorită vasoconstricției arteriale și venoase, stimulării cordului, efectului bronhodilatator și combaterii edemului laringian.

Scanned with OKEN Scanner

Fenilefrina și **etilefrina** acționează ca agoniști α. Sunt compuși sintetici cu moleculă mai stabilă și efect mai prelungit decât noradrenalina.

Metoxamina și **metaraminolul** sunt de asemenea substanțe sintetice, dar cu acțiune atât **directă**, la nivelul receptorilor, cât și **indirectă**, prin eliberarea noradrenalinei din butonul presinaptic.

Etilefrina (Effortil) este un compus de sinteză cu acțiune stimulantă α- și β-adrenergică. Se administrează oral în tratamentul hipotensiunii cronice și al hipotensiunii ortostatice sau în perfuzie venoasă în forme mai severe de hipotensiune arterială.

Efedrina, alcaloid natural cu acțiune simpatomimetică predominent indirectă, crește moderat tensiunea arterială după administrare orală, iar efectul are o durată de aproximativ 2-4 ore. Se utilizează și ca decongestiv al mucoasei nazale, în administrare topică sau orală.

Dihidroergotamina, derivat sintetic al ergotaminei (un alcaloid din secara cornută) produce **vasoconstricție venoasă**, determinând creșterea întoarcerii venoase și creșterea consecutivă a debitului cardiac. Este utilă în hipotensiunea ortostatică și hipotensiunea cronică. Poate fi indicată și pentru profilaxia trombozelor venoase postoperatorii în asociere cu anticoagulante.

Angiotensina are efect vasoconstrictor arteriolar și stimulant miocardic. Se administrează în perfuzie venoasă. Se utilizează rar, deoarece poate agrava condițiile hemodinamice și tulburările metabolice din șoc.

8.5.2.2. Vasoconstrictoarele cu acțiune locală

Decongestive ale mucoasei nazale și/sau conjunctivei

Nafazolina, neurosimpatomimetic cu acțiune decongestivă, este utilă în rinite, în conjunctivite alergice sau de altă etiologie, precum și în răceala comună. Se administrează în instilații nazale **(Rinofug)** sau oculare **(Proculin)**, soluție 0,25-1%. Administrarea frecventă, la intervale scurte, produce diminuarea efectului (tahifilaxie). Folosirea îndelungată favorizează apariția rinitei cronice. Există preparate tipizate sub formă de picături pentru nas sau/și ochi care asociază nafazolină cu efedrină și hidrocortizon **(Bixtonim)** sau nafazolină cu antihistaminic **(Nostamine)**.

Oximetazolina (Nasivin), **xilometazolina (Olynth)** și **tetrahidrozolina (Visine)** sunt substanțe cu acțiune stimulantă α-adrenergică (acțiune directă) care, aplicate local, produc decongestionarea mucoasei nazale sau oculare. Au efect mai durabil decât nafazolina și nu produc tahifilaxie.

Unele vasoconstrictoare simpatomimetice de tipul **efedrină** sau **pseudoefedrină** (izomer al efedrinei) intră în componența unor preparate orale (alături de analgezice-antipiretice, antihistaminice etc.) care sunt folosite pentru combaterea catarului nazal și a altor simptome din răceala comună. Utilizarea unor astfel de asocieri poate determina creșteri tensionale. Sunt contraindicate la hipertensivi, iar la vârstnici se impune prudență.

Vasoconstrictoarele cu efect hemostatic local sunt reprezentate de **adrenalină**, **noradrenalină**, **oximetazolină** și **tetrahidrozolină** (a se vedea 11. „Medicația sângelui").

Scanned with OKEN Scanner

Vasoconstrictoarele utile în hemoragiile digestive superioare scad fluxul sangvin predominant la nivelul tubului digestiv, ca urmare a efectului vasoconstrictor de tip musculotrop.

Vasopresina (hormonul antidiuretic) și **felipresina** (analog sintetic al acesteia) produc vasoconstricție prin acțiune musculotropă, îndeosebi la nivelul vaselor tubului digestiv. Sunt utile pentru combaterea sângerărilor digestive prin varice esofagiene sau de alte cauze.

Terlipresina, un compus care eliberează lent vasopresină, are aceleași indicații ca vasopresina și este mai bine suportată.

Vasoconstrictoarele cu acțiune în teritoriul carotidian sunt utile, alături de alte categorii de medicamente, în tratamentul migrenei (a se vedea 8.6. „Medicația antimigrenoasă").

8.6. Medicația antimigrenoasă

Migrena este un tip particular de cefalee, a cărei patogenie este incomplet cunoscută. Are caracter de hemicranie pulsatilă, este mai frecventă la femei și apare episodic. Se manifestă mai frecvent la vârstă tânără, rărindu-se spre bătrânețe, și poate avea caracter familial. Se însoțește adesea de fenomene vegetative și/sau oculare.

Patogenia migrenei **ar implica un mecanism vascular**, constând în vasoconstricție cerebrală inițială urmată de vasodilatație marcată care determină apariția durerii. Se consideră că în producerea migrenei este implicat un **mecanism neurovascular complex**, cu eliberare de peptide neuroactive care determină o **inflamație aseptică neurogenă**. Consecutiv, se produce o hipoperfuzie cerebrală cu suferință neuronală și cu probabilă depolarizare a terminațiilor nervoase trigeminale de la nivelul vaselor meningeale. Un rol important în tulburările microcirculației cerebrale revine serotoninei și noradrenalinei. **Serotonina** ar interveni în declanșarea crizei migrenoase prin **favorizarea eliberării de oxid nitric** cu rol vasodilatator, inițiind inflamația aseptică neurogenă.

Tratamentul medicamentos al migrenei are ca **obiective** calmarea crizei dureroase și profilaxia crizelor (în condițiile în care sunt mai mult de trei crize pe lună).

Medicația antimigrenoasă este reprezentată de:

- **vasoconstrictoare în teritoriul carotidian – ergotamină** și substanțe înrudite;
- **substanțe cu acțiune la nivelul domeniului serotoninergic** – triptani, metisergidă, alte antiserotoninergice;
- **alte antimigrenoase** – antiinflamatoare nesteroidiene și steroidiene, blocante β-adrenergice, blocante ale canalelor de calciu, antidepresive triciclice etc. – cu acțiune mai mult sau mai puțin nespecifică.

Ergotamina, alcaloid din secara cornută (ergot), se comportă ca agonist α-adrenergic și ca agonist parțial sau antagonist față de unii receptori serotoninergici

Scanned with OKEN Scanner

și dopaminergici. Eficacitatea sa în migrenă s-ar datora blocării eliberării de neuropeptide, fapt ce ar determina inhibarea inflamației neurogene. Se utilizează ca **tartrat de ergotamină**, în tratamentul crizei de migrenă și al altor forme de cefalee vasculară. Se poate asocia cu cafeină, care favorizează absorbția ergotaminei, sub forma preparatului tipizat **Cofedol**, care asociază 1 mg ergotamină cu 100 mg cofeină. Asocierea cu un antivomitiv (metoclopramid) sau cu un antihistaminic poate fi de asemenea utilă.

Dihidroergotamina are efect predominant venoconstrictor, efectul vasoconstrictor pe artere fiind relativ slab. Are durată de acțiune mai mare decât ergotamina și triptanii, ceea ce face să fie indicată în tratamentul cronic. Se poate utiliza și în tratamentul crizelor rebele de migrenă.

Metisergida, compus de sinteză înrudit cu alcaloizii din secara cornută, se comportă ca antiserotoninic (agonist parțial), asociind efecte α-adrenergice și dopaminergice. Se indică pentru tratamentul de fond al migrenei (profilaxia crizelor), în cure cu durată limitată la 3-6 luni. Produce reacții adverse importante – manifestări digestive, tulburări ischemice periferice și miocardice, fibroză retroperitoneală și endocardică cu consecințe severe.

Metilergonovina, metabolit al metisergidei, acționează ca agonist pe receptorii $5HT_{1D}$ din aferențele trigemino-vasculare, reducând activitatea fibrelor pentru durere. Este indicată în forme rezistente de migrenă și în alte forme de cefalee.

Triptanii sunt agoniști ai unor receptori serotoninergici ($5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$).

Sumatriptanul (Imigran) are afinitate selectivă față de receptorii serotoninergici $5HT_{1B}$ și $5HT_{1D}$, producând vasoconstricție pe arterele cerebrale și meningeale, precum și scăderea eliberării neuropeptidelor implicate în inflamația aseptică neurovasculară. Se folosește ca tratament al crizelor de migrenă în doze de 25-50 mg o dată, repetându-se dacă este cazul la interval de două ore, până la cel mult 100 mg. Principalul risc în utilizarea sumatriptanului este spasmul coronarian, atribuit stimulării receptorilor $5HT_{1B}$. Boala coronariană constituie contraindicație. Nu se poate asocia cu derivații de ergot întrucât există risc de accidente ischemice coronariene și se recomandă ca intervalul dintre cele două tipuri de medicamente să fie de minimum 24 de ore. Asocierea cu antidepresive care inhibă recaptarea serotoninei impune prudență.

Alți compuși din categoria triptani sunt: **zolmitriptanul, rizatriptanul, naratriptanul, frovatriptanul, almotriptanul** și **eletriptanul**.

Alte antiserotoninergice, reprezentate de **pizotifen** și **oxetoron (Nocertone)**, sunt utilizate în profilaxia crizelor migrenoase.

Pentru **crizele ușoare de migrenă**, pot fi utile unele **antiinflamatoare nesteroidiene** (paracetamol, aspirină, naproxen, ibuprofen, diclofenac și chiar indometacinul) al căror beneficiu s-ar realiza prin scăderea concentrației prostaglandinelor implicate în dezvoltarea „inflamației aseptice neurogene". În forme severe, pot fi utile **antiinflamatoarele steroidiene – dexametazonă** (12 – 20 mg i.v.).

Alte antimigrenoase, a căror **acțiune** este **nespecifică și incomplet cunoscută**, sunt:

- **beta-blocante** (propranolol, metoprolol, timolol, atenolol) cu acțiune mai ales profilactică;

Scanned with OKEN Scanner

- **blocante ale canalelor de calciu** (verapamil, nimodipină) utile uneori ca tratament de fond;
- **flunarizină** (blocant al canalelor de calciu de la nivel neuronal, cu eficacitate în tratamentul de fond al migrenei și ca antivertiginos);
- **acid valproic** (acționează pe nucleul trigeminal caudal, interferând cu eliberarea de serotonină);
- **antidepresive triciclice** (amitriptilină, doxepină) care antagonizează receptorii $5HT_2$ asociați inflamației perivasculare și se utilizează ca tratament profilactic;
- **fluoxetină** (inhibitor selectiv al recaptării serotoninei) și **alte antidepresive care blochează recaptarea serotoninei** (venlafaxină, trazodon, nefazodon);
- **ciproheptadină** (utilă ca tratament profilactic, îndeosebi la copii);
- **clonidină** (eficace în doze mai mici decât cele antihipertensive).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

9. DIURETICELE

Dr. Liliana Stanciu

Diureticele sunt substanțe medicamentoase care cresc diureza, interferând cu procesul de formare a urinei. Formarea urinei are loc la nivelul nefronului prin **trei procese: filtrare glomerulară, reabsorbție tubulară** și **secreție tubulară**. **Filtrarea glomerulară** duce la formarea urinei primare (aproximativ 180 l/zi). **Reabsorbția tubulară** asigură îndeosebi reabsorbția sodiului și a apei în diverse segmente ale nefronului, ceea ce face ca 99% din urina primară să se reabsoarbă și să se elimine în final un volum de aproximativ 1,5-2 litri de urină. **Secreția tubulară** participă la formarea urinei definitive.

Reabsorbția tubulară constă de fapt în trecerea ionilor de sodiu și a apei din lumenul tubular în citoplasma celulei tubulare, iar ulterior din citoplasmă în lichidul interstițial peritubular, traversând membrana bazală ca urmare a acțiunii unei pompe ionice membranare (Na^+/K^+ ATP-ază). Acest proces are loc în diverse segmente ale nefronului și implică mecanisme diferite. Unele dintre aceste mecanisme constau în trecerea/absorbția unor perechi de ioni (se numesc mecanisme „simport"), iar altele constau în schimburi ionice (mecanisme „de tip antiport").

La nivelul **tubului contort proximal** se reabsoarbe 70% din totalul ionilor de Na^+ reabsorbiți tubular, prin mecanism pasiv, sub influența gradientului electrochimic transmembranar. Ionii de sodiu reabsorbiți atrag echivalentul electrochimic de Cl^-, iar clorura de sodiu rezultată va atrage echivalentul osmotic de apă, realizându-se de fapt un proces de **reabsorbție izoosmotică a sării și a apei**. Alte procese prin care se produce reabsorbția sodiului la acest nivel constau în schimbul cu ionii de H^+ și în reabsorbția Na^+ cuplat cu alți compuși (glucoză, acizi organici, fosfat), dar sunt de intensitate mai mică.

La nivelul **porțiunii ascendente a ansei Henlé** se reabsorb aproximativ 25% dintre ionii de Na^+ reabsorbiți tubular, prin procese de co-transport ionic (mecanism simport), care constau în reabsorbția a grupe de câte patru ioni (1 Na^+, 1 K^+, 2 Cl^-) pe tot parcursul ansei Henlé ascendente sau în reabsorbția unui ion de Na^+ cuplat cu un ion de Cl^- (în porțiunea terminală a ansei Henlé ascendente). Reabsorbția apei la acest nivel nu este posibilă, epiteliul ansei Henlé fiind impermeabil la apă, realizându-se de fapt reabsorbția sării fără apă, cu diluarea consecutivă a urinei.

La nivelul **tubului contort distal**, se reabsoarbe 5% din totalitatea ionilor de Na^+ reabsorbiți tubular. Reabsorbția se face la schimb cu ionii de K^+ sau cu H^+, sub controlul aldosteronului, care reține Na^+ în organism. Schimbul Na^+/H^+ este mai intens dacă există o concentrație mai mare de Na^+ în lumenul tubului contort distal, iar formarea ionilor de hidrogen este consecutivă disocierii acidului carbonic, care rezultă la rândul său din bioxid de carbon și apă, sub influența anhidrazei carbonice. Tot în tubul contort distal se reabsorb ionii de calciu.

La nivelul **tubului colector**, are loc reabsorbția apei, fără sare, sub controlul hormonului antidiuretic hipofizar (vasopresină), cu concentrarea urinei.

Diureticele acționează prin **inhibarea reabsorbției Na^+ și apei la nivelul diverselor segmente ale nefronului** sau prin **mecanism osmotic** în cazul substanțelor hiperosmolare de tipul manitolului (fig. 9.1.). Efectul este cu atât mai intens cu cât diureticul acționează mai precoce pe tubul renal – adică este mai intens în cazul diureticelor de ansă care acționează la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henlé (furosemid) și mai redus în cazul diureticelor tiazidice care acționează la nivelul tubului contort distal. Recent, se folosesc și diuretice care acționează ca **antagoniști ai receptorilor pentru vasopresină**. O creștere modestă a diurezei se poate obține și prin **creșterea filtrării glomerulare**, consecutivă măririi ingestiei de apă sau ceaiuri sau utilizării de medicamente vasodilatatoare (ex. teofilina, cafeina, care nu sunt considerate în mod obișnuit diuretice). Aminofilina are acțiune diuretică modestă datorată creșterii circulației renale, fiind folosită limitat în acest scop.

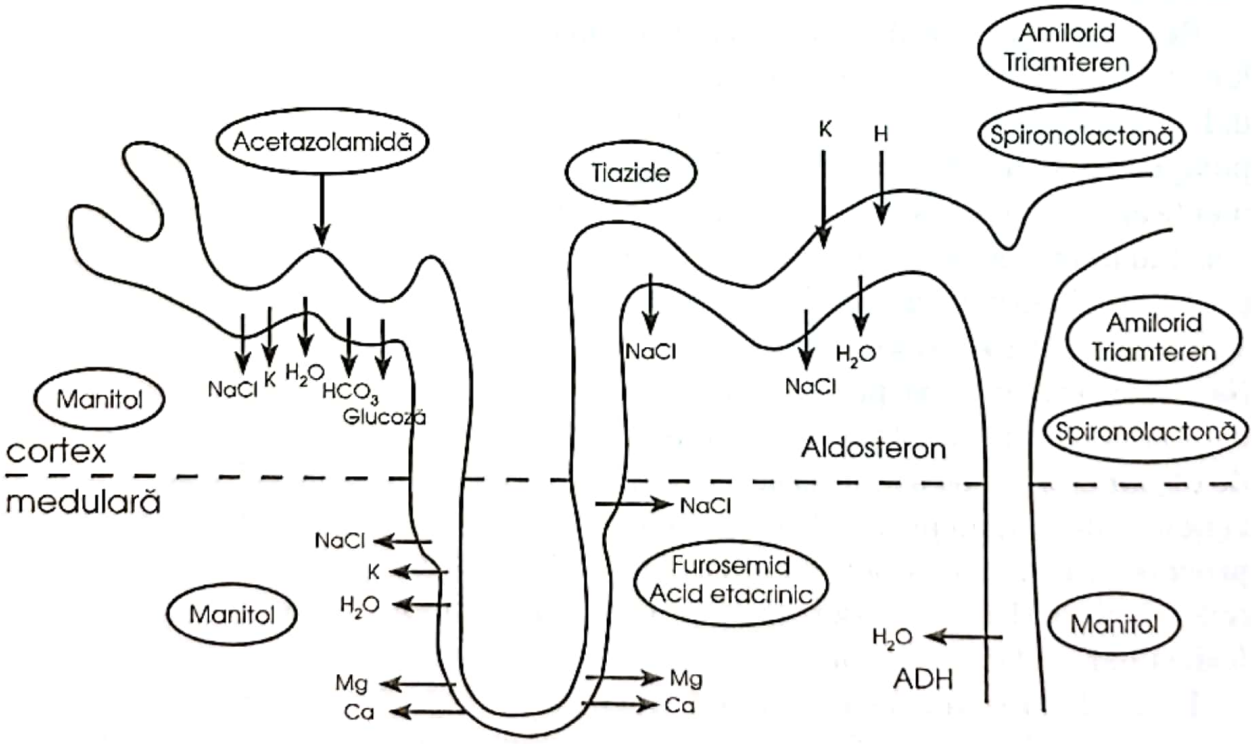


Fig. 9.1. Locul și mecanismul de acțiune al diureticelor.

Principalele **categorii de diuretice** sunt:

- tiazidele și compușii asemănători;

- diureticele de ansă;
- diureticele antialdosteronice (diuretice care economisesc potasiul);
- diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice;
- diureticele osmotice;
- antagoniștii receptorilor pentru vasopresină.

9.1. Tiazidele și compușii asemănători

Tiazidele și alți compuși asemănători au acțiune de durată medie și intensitate moderată, acționând prin inhibarea reabsorbției de Na^+ și Cl^- la nivelul tubului contort distal cu inhibarea procesului de diluție a urinei. Consecutiv, urina devine hiperosmolară, crește eliminarea de K^+ și scade eliminarea de Ca^{2+} (scade calciuria).

Hidroclorotiazida (Nefrix), diureticul tiazidic cel mai larg utilizat, este indicată îndeosebi în combaterea edemelor din insuficiența cardiacă și în tratamentul hipertensiunii arteriale. Mai rar, se indică în combaterea edemelor din ciroză și afecțiuni cronice renale sau pentru profilaxia calculilor renali la pacienții cu hipercalciurie idiopatică. Se administrează în general în doze de 25 mg dimineața, la început zilnic, ulterior intermitent câte un comprimat la două zile. Ca **reacții adverse**, poate produce hipopotasemie, mai rar hiponatremie, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hiperuricemie, agravarea insuficienței renale, hipotensiune arterială și rar reacții alergice. Consecutiv, diabetul zaharat, guta, insuficiența renală și dislipidemiile reprezintă contraindicații.

Indapamida (Tertensif), **clortalidona** și **clopamida** sunt substanțe cu efecte asemănătoare tiazidelor, deși au structură chimică diferită (Tabelul 9.1.). Asociază acțiune vasodilatatoare, iar efectul diuretic este de lungă durată (24 de ore sau mai mult). La doze terapeutice au îndeosebi efect vasodilatator, cel diuretic fiind modest. De aceea, se utilizează îndeosebi în tratamentul hipertensiunii arteriale.

9.2. Diureticele de ansă

Diureticele de ansă produc scăderea reabsorbției de „sare fără apă" la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henlé, consecutiv inhibării mecanismului de transport al grupelor de patru ioni (1 Na^+; 1 K^+; 2 Cl^-). În plus, cresc fluxul sangvin renal.

Furosemidul este diureticul de ansă utilizat cel mai frecvent. Pe lângă eliminarea de sodiu și apă, produce și eliminarea de Cl^-, K^+, Ca^{2+}. Efectul diuretic este intens și cu durată relativ scurtă. Este indicat ca tratament de urgență în criza

Scanned with OKEN Scanner

hipertensivă și în edemul pulmonar acut. Administrarea cronică se indică în tratamentul de durată al insuficienței cardiace, hipertensiunii arteriale, edemelor de cauză hepatică sau renală, în unele forme de insuficiență renală acută și în unele intoxicații (creșterea diurezei grăbește eliminarea unor toxice). În urgențe, se administrează injectabil i.v., începând cu 20 mg o dată (o fiolă) și se poate repeta la nevoie, în funcție de răspunsul terapeutic. Ca tratament cronic, se administrează oral, de regulă 40 mg o dată, preferabil intermitent, o dată la 2-3 zile. În situații extreme (insuficiență renală acută), se poate ajunge la administrarea injectabilă a unor doze zilnice mari. **Reacțiile adverse** constau în hipopotasemie (frecventă, consecutivă efectului diuretic intens), mai rar hipocalcemie cu eventuală agravare a unei tetanii latente, surditate (la doze mari administrate pacienților cu insuficiență renală) și hiperaldosteronism secundar cu limitarea efectului diuretic în cazul administrării îndelungate. Asocierea cu diuretice antialdosteronice (spironolactonă) crește efectul diuretic și reduce riscul de hipopotasemie.

Alte diuretice de ansă, asemănătoare furosemidului, sunt **acidul etacrinic** și **bumetanidul** (cu potență mai mare, mai puțin utilizat).

9.3. Diureticele antialdosteronice

Diureticele antialdosteronice, cunoscute ca „diuretice care economisesc potasiul", acționează la nivelul porțiunii terminale a tubului contort distal și la nivelul tubilor colectori prin antagonizarea efectelor aldosteronului. Determină creșterea eliminării de sodiu și apă și reținerea potasiului. Efectul se instalează lent, are durată lungă și este evident mai ales în condiții de hiperaldosteronism.

Spironolactona acționează prin **blocarea competitivă a receptorilor pentru aldosteron** de la nivelul tubului contort distal și tubului colector. Este indicată în edeme cu hiperaldosteronism secundar rezistente la alte diuretice (edeme de cauză cardiacă, renală sau la cirotici). Se administrează oral, în doze zilnice de întreținere de 25-75 mg de 2 ori pe zi, dozele de atac fiind în general mai mari (până la 200 mg/zi). Asocierea cu furosemidul sau hidroclorotiazida este avantajoasă. Se pot utiliza în acest sens chiar preparate tipizate care asociază spironolactonă și furosemid – exemplu **Diurex**. Ca **reacții adverse** poate produce hiperpotasemie, ginecomastie și tulburări sexuale la bărbați, amenoree la femei. Asocierea cu alte diuretice care rețin potasiul sau cu suplimente de potasiu este contraindicată. Risc de hiperpotasemie există și la pacienții care primesc concomitent inhibitori de enzimă de conversie, această asociere necesitând prudență.

Amiloridul și **triamterenul** acționează prin **antagonizarea efectului aldosteronului**, având efecte și indicații similare spironolactonei.

Eplerenona (**Inspra**), un compus relativ nou, este un *antagonist al receptorilor pentru aldosteron cu acțiune mai selectivă decât spironolactona*, indicată îndeosebi în tratamentul insuficienței cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

9.4. Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice

Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice, reprezentate de **acetazolamidă (Ederen)**, produc scăderea disponibilului de ioni de hidrogen (rezultați din disocierea acidului carbonic) la nivelul tubului contort proximal. Consecutiv, schimburile Na^+/H^+ de la nivelul tubului contort distal scad, rezultând un efect diuretic modest și alcalinizarea urinei. **Acetazolamida** se indică și în tratamentul glaucomului (scade tensiunea intraoculară), precum și în unele cazuri de epilepsie.

9.5 Diureticele osmotice

Sunt substanțe osmotic active care se filtrează glomerular, nu se reabsorb tubular, rețin apa de-a lungul întregului tub renal și se elimină prin urină împreună cu o cantitate mare de apă.

Manitolul, principalul diuretic osmotic, este un polialcool care, administrat în perfuzie venoasă, crește diureza prin mecanism osmotic. Se indică la pacienții cu edem cerebral, criză acută de glaucom și în unele intoxicații acute cu substanțe care se elimină renal sau cu substanțe nefrotoxice. Se poate administra și în unele cazuri de insuficiență renală acută, dar necesită prudență întrucât există riscul creșterii tensionale, al decompensării cardiace sau al apariției edemului pulmonar acut.

Alt diuretic osmotic este **ureea**, administrată în perfuzie venoasă sau oral. Se utilizează rar, fiind mai greu tolerată, cu efect diuretic mai lent și mai puțin intens.

9.6. Antagoniștii receptorilor pentru vasopresină

Antagoniștii receptorilor pentru vasopresină (hormon antidiuretic hipofizar; ADH) sunt denumiți generic **„vaptani"**. Vasopresina acționează pe receptori specifici, cunoscuți ca receptori V_1 și V_2. Receptorii V_1 se află la nivelul vaselor și al țesutului hepatic, iar receptorii V_2 la nivelul tubului colector. **Conivaptanul**, utilizat în administrare intravenoasă, este antagonist neselectiv, acționând prin blocarea receptorilor V_{1a} și V_2. **Lixivaptanul** și **tolvaptanul (Samsca)** sunt preparate orale care acționează ca antagoniști ai receptorilor V_2.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru medicul stomatolog, trebuie precizat că terapia diuretică nu influențează direct actul stomatologic, dar este posibilă o serie de **consecințe** din cauza **reacțiilor adverse produse de diuretice** (îndeosebi hipopotasemia) sau a **interacțiunilor medicamentoase dintre diuretice și unele medicamente utilizate în stomatologie.**

La pacienții cu hipopotasemie provocată de diuretice, adrenalina (asociată anestezicelor locale sau sub alte forme de administrare locală) are risc de producere a aritmiilor. Riscul este mai crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă în tratament digitalic, fiind posibile chiar aritmii fatale. Hidrocortizonul poate accentua hipopotasemia datorată tiazidelor și diureticelor de ansă.

La pacienții cu probleme stomatologice care sunt în tratament diuretic, poate să apară sincopă, prin scăderea volemiei. Administrarea sedativelor, hipnoticelor și a analgezicelor opioide, folosite adesea în context stomatologic, poate fi cauză de hipotensiune ortostatică.

Administrarea cronică de antiinflamatoare nesteroidiene scade efectul antihipertensiv al diureticelor.

Tabelul 9.1. Principalele diuretice utilizate clinic și caracteristicele acestora

Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Formă farm./ doză	Doză terapeutică uzuală	Cale de administrare	Durata efectului (ore)
TIAZIDE ȘI COMPUȘI ASEMĂNĂTORI					
Hidroclorotiazidă	Nefrix Esidrex	cp 25 mg	25-50 mg o dată sau de 2 ori pe zi	oral	8 – 12 ore
Indapamidă	Tertensif Diuremid Indapamidă Indater	cp 1,5 mg cp 2,5 mg	1,5 sau 2,5 mg o dată pe zi	oral	24 – 36 ore
Clortalidonă	Hygroton	cp 100 mg	100 mg o dată pe zi sau la 2 zile	oral	24 ore
DIURETICE DE ANSĂ					
Furosemid	Furosemid Furantril Lasix	cp 40 mg fiole 20 mg	*oral* – 40–80 mg/zi *i.v.* – 20-40 mg/o dată;	oral inj. i. v.	oral – 4-5 ore i.v. – 2-5 ore
Acid etacrinic	Edecrin Edecrinat de sodiu	cp 25 mg flacoane 50 mg	*oral* – 50 – 100 mg/zi sau la 2 zile *i.v.* – 50 mg la nevoie	oral inj. i.v.	oral – 6 ore i.v. – 2 ore
Bumetanidă	Burinex	cp 1 mg fiole 2mg/4 ml	*oral* – 1 mg/zi dimineața *i.v.* – 0,5 – 1 mg o dată;	oral inj. i.v.	oral – 4-6 ore; inj. i.v. – 3,5–4 ore
DIURETICE ANTIALDOSTERONICE					
Spironolactonă	Spironolactonă Aldactonă Verospiron	cp 25 mg cp 50 mg cp 100 mg	25 – 50 mg de 2-4 ori pe zi	oral	în funcție de cantitatea de aldosteron

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Formă farm./ doză	Doză terapeutică uzuală	Cale de administrare	Durata efectului (ore)
Triamteren	Dytac	cp 50 mg	150-250 mg pe zi	oral	7 – 10 ore
Amilorid	Amiloride Midamor	cp 5 mg	5-10 mg/zi	oral	24 ore
Eplerenonă	Inspra	cp 25 mg cp 50 mg	25 – 50 mg/zi	oral	-
ASOCIERI: DIURETICE ANTIALDOSTERONICE- DIURETICE DE ANSĂ					
Spironolactonă + Furosemid	Diurex 50 Diurex 100	cps	1 capsulă pe zi	oral	-
INHIBITOARE ALE ANHIDRAZEI CARBONICE					
Acetazolamidă	Ederen	cp 250 mg	250 – 1.000 mg/zi	oral	4-8 ore
DIURETICE OSMOTICE					
Manitol	Manitol	Soluție perfuzabilă 10%, 20%	1,5 – 2 g/kgc	perfuzie i.v.	-

Scanned with OKEN Scanner

lipoproteinelor aterogene și creșterea HDL. Unele hipolipidemiante (statinele) asociază efecte favorabile, cunoscute drept **efecte pleiotrope**, care constau în scăderea stresului oxidativ și a inflamației vasculare, cu ameliorarea disfuncției endoteliale și stabilizarea leziunilor (plăcilor) de aterom, plus efecte antitrombotice. Aceste efecte sunt independente de scăderea valorilor lipidelor plasmatice.

Medicamentele hipolipidemiante sunt reprezentate de: **fibrați, statine, inhibitori ai absorbției intestinale de colesterol, rășini fixatoare de acizi biliari, alte hipolipidemiante.**

Fibrații

Fibrații **scad trigliceridele și VLDL, scad moderat LDL și produc creșterea moderată a HDL.** Acționează ca liganzi pe receptorul nuclear de transcripție PPARα (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type* α), determinând în principal creșterea oxidării acizilor grași în ficat și mușchii striați. Fibrații se utilizează în tratamentul hipertrigliceridemiilor sau al dislipidemiilor mixte (în asociere cu statine). Ca **reacții adverse**, pot determina: tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, balonare), afectare musculară (miopatie, rar rabdomioliză) și creșterea transaminazelor. Necesită prudență la pacienții cu insuficiență renală și la cei care primesc concomitent anticoagulante orale. Principalii compuși utilizați terapeutic sunt: **clofibratul** (primul compus folosit), **fenofibratul (Lipanthyl)**, **bezafibratul (Regadrin)** și **gemfibrozilul**. Frecvent, este utilizat **fenofibratul**, îndeosebi ca preparat cu eliberare prelungită (**Lipanthyl supra 160; Lipantil nano 145**).

Statinele

Statinele sunt substanțe de origine naturală sau derivați de sinteză ai acestora, care **scad sinteza colesterolului**, inhibând hidroximetilglutaril-coenzima A-reductaza (HMG-CoA reductaza), enzimă ce intervine în sinteza hepatică a colesterolului. Consecutiv, scade nivelul colesterolului total și al LDL, iar în măsură mai mică scad trigliceridele plasmatice și crește nivelul HDL (efect protector față de ateroscleroză). La efectul hipocolesterolemiant se asociază **efectele pleiotrope** care sunt benefice pentru pacientul cu afectare cardiovasculară. Ca urmare, a devenit o practică standard inițierea tratamentului cu statină în sindroamele coronariene acute (angor instabil, infarct miocardic acut), cât mai precoce, indiferent de nivelul colesterolului.

Statinele constituie medicația de primă alegere pentru tratamentul hipercolesterolemiei sau al dislipidemiilor mixte. La nevoie, se pot asocia cu fibrați sau cu inhibitori ai absorbției colesterolului (**Ezetimib**). Sunt în general bine suportate. Ca **reacții adverse**, pot să apară creșterea nivelului enzimelor hepatice (cu sau fără hepatotoxicitate) sau afectarea mușchilor scheletici, constând în mialgii sau fenomene de miozită (de la forme moderate la forme severe însoțite de rabdomioliză și insuficiență renală acută). Este necesară monitorizarea enzimelor hepatice și a creatin-kinazei (CK) la interval de 2-3 luni pe parcursul primelor șase luni de tratament, apoi de două ori pe an. Se va evita administrarea la pacienții cu afectare hepatică preexistentă și se recomandă evitarea consumului de alcool în cursul tratamentului cu statine. Alte reacții adverse posibile sunt: cefalee, fenomene digestive (greață,

Scanned with OKEN Scanner

lipoproteinelor aterogene și creșterea HDL. Unele hipolipidemiante (statinele) asociază efecte favorabile, cunoscute drept **efecte pleiotrope**, care constau în scăderea stresului oxidativ și a inflamației vasculare, cu ameliorarea disfuncției endoteliale și stabilizarea leziunilor (plăcilor) de aterom, plus efecte antitrombotice. Aceste efecte sunt independente de scăderea valorilor lipidelor plasmatice.

Medicamentele hipolipidemiante sunt reprezentate de: **fibrați, statine, inhibitori ai absorbției intestinale de colesterol, rășini fixatoare de acizi biliari, alte hipolipidemiante.**

Fibrații

Fibrații **scad trigliceridele și VLDL, scad moderat LDL și produc creșterea moderată a HDL.** Acționează ca liganzi pe receptorul nuclear de transcripție PPARα (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type* α), determinând în principal creșterea oxidării acizilor grași în ficat și mușchii striați. Fibrații se utilizează în tratamentul hipertrigliceridemiilor sau al dislipidemiilor mixte (în asociere cu statine). Ca **reacții adverse**, pot determina: tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, balonare), afectare musculară (miopatie, rar rabdomioliză) și creșterea transaminazelor. Necesită prudență la pacienții cu insuficiență renală și la cei care primesc concomitent anticoagulante orale. Principalii compuși utilizați terapeutic sunt: **clofibratul** (primul compus folosit), **fenofibratul (Lipanthyl)**, **bezafibratul (Regadrin)** și **gemfibrozilul.** Frecvent, este utilizat **fenofibratul**, îndeosebi ca preparat cu eliberare prelungită (**Lipanthyl supra 160; Lipantil nano 145**).

Statinele

Statinele sunt substanțe de origine naturală sau derivați de sinteză ai acestora, care **scad sinteza colesterolului**, inhibând hidroximetilglutaril-coenzima A-reductaza (HMG-CoA reductaza), enzimă ce intervine în sinteza hepatică a colesterolului. Consecutiv, scade nivelul colesterolului total și al LDL, iar în măsură mai mică scad trigliceridele plasmatice și crește nivelul HDL (efect protector față de ateroscleroză). La efectul hipocolesterolemiant se asociază **efectele pleiotrope** care sunt benefice pentru pacientul cu afectare cardiovasculară. Ca urmare, a devenit o practică standard inițierea tratamentului cu statină în sindroamele coronariene acute (angor instabil, infarct miocardic acut), cât mai precoce, indiferent de nivelul colesterolului.

Statinele constituie medicația de primă alegere pentru tratamentul hipercolesterolemiei sau al dislipidemiilor mixte. La nevoie, se pot asocia cu fibrați sau cu inhibitori ai absorbției colesterolului (**Ezetimib**). Sunt în general bine suportate. Ca **reacții adverse**, pot să apară creșterea nivelului enzimelor hepatice (cu sau fără hepatotoxicitate) sau afectarea mușchilor scheletici, constând în mialgii sau fenomene de miozită (de la forme moderate la forme severe însoțite de rabdomioliză și insuficiență renală acută). Este necesară monitorizarea enzimelor hepatice și a creatin-kinazei (CK) la interval de 2-3 luni pe parcursul primelor șase luni de tratament, apoi de două ori pe an. Se va evita administrarea la pacienții cu afectare hepatică preexistentă și se recomandă evitarea consumului de alcool în cursul tratamentului cu statine. Alte reacții adverse posibile sunt: cefalee, fenomene digestive (greață,

Scanned with OKEN Scanner

diaree, constipație) și rar pancreatită. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, este prudentă întreruperea administrării statinelor.

Lovastatina, substanță de origine naturală, izolată din culturi de *Aspergilius terreus*, este inactivă ca atare, dar formează compuși activi prin metabolizare hepatică. Este în general bine tolerată. Se administrează în doză unică, de 10-20 mg la masa de seară, întrucât colesterolul se sintetizează mai ales în cursul nopții. Doza se poate crește la nevoie până la 80 mg pe zi.

Simvastatina (Zocor; Simvor; Vasilip), cu proprietăți asemănătoare lovastatinei, este de asemenea inactivă ca atare. Se administrează obișnuit în doze de 10-20 mg, seara; dozele pot fi crescute la 20-40 mg/zi și excepțional la 80 mg/zi.

Atorvastatina (Sortis) și **rosuvastatina (Crestor; Rosucard)** sunt statinele frecvent utilizate, având beneficii dovedite la pacienții cu dislipidemie care asociază patologie cardiovasculară și/sau diabet. Atorvastatina se administrează uzual în doze de 10-20 mg/zi, care pot fi crescute până la 80 mg pe zi, iar rosuvastatina în doze de 10 mg pe zi, care pot fi crescute până la 40 mg pe zi.

Fluvastatina (Lescol) și **pravastatina** sunt molecule active ca atare, mai rar utilizate.

Pitavastatina, compus ceva mai nou, se administrează în doze de 1-4 mg zilnic.

Utilizarea **orezului roșu**, un produs de fermentare care conține statine, nu este recomandată, deoarece conținutul în statine este foarte variabil. În plus, conține substanțe cu potențial toxic, iar siguranța pe termen lung a acestor preparate nu a fost stabilită.

Inhibitorii absorbției intestinale de colesterol

Inhibitorii absorbției intestinale de colesterol sunt reprezentați de **ezetimib (Ezetrol)**, care **scade absorbția colesterolului** (provenit din dietă și din bilă) la nivelul intestinului subțire, reducând astfel aportul de colesterol la nivelul ficatului. Se administrează pe cale orală un comprimat de 10 mg pe zi, în orice moment al zilei; nu interferează cu prezența alimentelor. Se utilizează în asociere cu o statină la pacienții la care statina singură nu a redus valorile LDL. Ezetimib în monoterapie se utilizează la pacienții dislipidemici cu intoleranță sau contraindicații la statine, inclusiv în cazul insuficienței renale sau în cazul vârstnicilor. Bolile hepatice severe constituie contraindicație. În cazul asocierii cu statine, este necesară monitorizarea enzimelor hepatice. Miozita a fost raportată rar. Nu produce interacțiuni semnificative cu warfarina (anticoagulante cumarinice) sau cu digoxina.

Rășinile fixatoare de acizi biliari

Acestea sunt reprezentate de **colestiramină** și **colestipol**, compuși neabsorbabili care leagă acizii biliari în lumenul intestinal, împiedicându-le reabsorbția și favorizând eliminarea lor prin fecale. Scăderea cantității de acizi biliari va determina stimularea sintezei hepatice a acestora, cu **scăderea colesterolului plasmatic** și a **valorilor LDL**. Se produce însă creșterea trigliceridelor plasmatice. Tratamentul este greu tolerat, necesitând doze mari care produc reacții adverse digestive. În plus, colestiramina poate fixa la nivelul intestinului medicamente acide

Scanned with OKEN Scanner

(acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, fenobarbital, anticoagulante orale, digitalice), scăzându-le biodisponibilitatea.

Colesevalam, preparat mai nou, utilizat în unele țări, acționează similar colestiraminei, dar are efect la doză mai mică și implicit tolerabilitate superioară. Determină scăderea LDL, creșterea HDL, reducerea glicemiei și a hemoglobinei glicozilate. Are cost ridicat și este rezervat cazurilor severe de hipercolesterolemie.

Alte hipolipidemiante

Acidul nicotinic (Niaspan) inhibă lipoliza la nivelul țesutului adipos, inhibă sinteza trigliceridelor la nivelul ficatului și crește epurarea VLDL. Consecutiv, **scade concentrația trigliceridelor** și a **LDL**. Poate fi indicat în unele dislipidemii severe, dar reacțiile adverse (congestia pielii, prurit, fenomene gastrointestinale) îi limitează utilizarea. Folosirea unor preparate farmaceutice care asociază acid nicotinic cu eliberare prelungită și un inhibitor al receptorului prostaglandinei D_2 (Pg D_2 mediază efectele cutanate) ar putea fi avantajoasă, având eficacitate și tolerabilitate superioare.

Probucolul este un derivat difenolic care **scade LDL și implicit colesterolul total, scăzând însă și HDL**. Este considerat în general un hipolipidemiant de a doua alegere.

Acizii grași omega 3, reprezentați de **acidul eicosapentaenoic** și **acidul docosahexaenoic**, sunt compuși existenți în uleiul de pește, care **scad trigliceridele plasmatice**. Asocierea cu statină este avantajoasă.

Tratamentul medicamentos al dislipidemiilor trebuie individualizat, necesitând uneori asocierea a 2-3 hipolipemiante cu mecanism de acțiune diferit.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

11. MEDICAȚIA SÂNGELUI

Dr. Oana Andreia Coman

11.1. Antianemicele

Fierul, vitamina B_{12} și acidul folic sunt indispensabile pentru o eritropoieză normală, lipsa oricăreia dintre ele determinând apariția unei anemii.

Fierul este esențial pentru producerea de hemoglobină, iar în lipsa lui se formează hematii mici (microcite) cu hemoglobină insuficientă (hipocromie). Va rezulta anemia hipocromă microcitară sau feriprivă.

Fierul este adus în organism prin alimente și aproximativ 10% din cantitatea ingerată se absoarbe în duoden și jejunul proximal. În cazul creșterii necesarului de fier, cum ar fi anumite perioade fiziologice (menstre, graviditate, perioade de creștere rapidă), procentul de fier absorbit poate crește până la 40%.

Carnea și viscerele conțin în cantități mari fier sub formă ușor absorbabilă, ca fier feros (bivalent); de aceea, în caz de anemie feriprivă, bolnavul trebuie sfătuit să mănânce produse din carne sau ficat. În vegetale, fierul este prezent sub formă de complexe (fitați) greu absorbabile, acestea nefiind o bună sursă de fier. Absorbția fierului este scăzută în prezența diferitelor substanțe care pot fixa fierul, cum ar fi sărurile de calciu, magneziu etc., motiv pentru care este optim ca administrarea fierului să se facă pe stomacul gol. În sprijinul acestei idei vine și aceea că absorbția fierului este optimă când în stomac este un pH acid, adică în lipsa alimentelor sau în prezența unor acidifianți, așa cum este acidul ascorbic (vitamina C). Fierul este transportat activ prin celulele mucoasei intestinale și apoi circulat în sânge legat de o beta-globulină numită transferină. Aceasta transportă fierul în primul rând către măduva osoasă, în scopul producerii de hemoglobină. Fierul care nu este reținut de măduvă este captat de macrofage și apoi depozitat sub două forme – feritină și hemosiderină – în ficat, splină și măduva osoasă.

Cauzele apariției unui deficit de fier sunt multiple. Pot apărea necesități crescute, așa cum se întâmplă în anumite perioade fiziologice (la nou-născuți, mai ales prematuri, la copii în perioadele de creștere rapidă, la femeile gravide și care alăptează). Absorbția de fier poate fi scăzută după gastrectomie sau în sindroamele de malabsorbție la bolnavii cu afecțiuni severe ale intestinului subțire. Totuși, cea mai

frecventă cauză de anemie feriprivă la adulți este reprezentată de hemoragii fie acute, fie cronice sau repetate. Menstrele abundente, metroragiile diverse și hemoragiile oculte la nivelul tractului gastrointestinal pot provoca deficit de fier și consecutiv anemie feriprivă.

Fierul se poate utiliza atât **curativ**, în tratarea **anemiei feriprive** instalate, cât și **profilactic**, în perioadele în care există un necesar crescut. Pentru calculul cantității totale de fier pe care trebuie să o primească un bolnav cu anemie feriprivă, se folosește următoarea formulă: pentru 1 g de hemoglobină lipsă sunt necesare 150 mg de fier, la care se mai adaugă între 400 mg și 1 g de fier pentru refacerea depozitelor.

Administrarea fierului se face de obicei pe cale **orală**. Se folosesc **săruri feroase (fier bivalent)**, care se absorb bine. Ținând cont că se absoarbe aproape 30% din cantitatea administrată, doza optimă este de 180–200 mg de fier pe zi, divizat în trei prize. În prezent, se folosesc comprimate retard, care conțin 100 mg de fier, și se administrează o dată sau de două ori pe zi. Pentru o absorbție optimă, așa cum s-a menționat anterior, preparatele de fier se administrează optim pe stomacul gol, cu o jumătate de oră înainte sau la trei ore după mese. Pentru creșterea toleranței, se poate începe cu doze mai mici, care se cresc progresiv, iar pentru creșterea absorbției se asociază acid ascorbic (vitamina C). Tratamentul este de lungă durată, peste trei luni, în funcție de deficitul de hemoglobină. Ca preparate orale, se folosesc **sulfatul feros** (conține 20% fier) – **Ferro-gradumet** (comprimate de 105 mg fier elementar) sau **Tardyferon** (drajee cu eliberare prelungită care conțin 80 mg fier); **feronatul feros** (conține 33% fier) – **Ferronat** (suspensie pentru uz oral); **glutamatul feros** (conține 22% fier) – **Glubifer** (comprimate filmate).

Principala **reacție adversă** a preparatelor orale de fier este fenomenul de iritație gastrointestinală, cu greață și dureri epigastrice. La doze uzuale, poate apărea constipație, consecutiv fixării hidrogenului sulfurat, care este un stimulent fiziologic al peristaltismului. La doze mari, apare diaree, prin iritația mucoasei intestinale. Scaunul este închis la culoare, din cauza sulfurii de fier. Pot apărea vertij și bufeuri vasomotorii. Toate aceste reacții sunt dependente de doză, ele putând fi diminuate fie prin scăderea dozelor, fie prin administrarea fierului la mese.

Terapia parenterală cu fier, pe cale intramusculară sau intravenoasă, este rezervată cazurilor când nu este posibilă administrarea orală. Se utilizează **fier în complexe coloidale** neionizate: **Dextriferon (fier polimaltozat)**, **fier dextran**. Acestea se injectează intramuscular profund, folosind o tehnică specială de deplasare a pielii pentru a nu colora tegumentele în brun. Totuși, în timp, pot apărea astfel de colorații, deoarece preparatele introduse intramuscular pot fi reținute o perioadă la locul injectării. Injectarea fierului este riscantă din cauza posibilității apariției unor reacții anafilactice, cu urticarie și bronhospasm. Pentru a evita apariția lor, trebuie în prealabil testată pe cale intradermică sensibilitatea la fier. Alături de acestea, după injectarea fierului pot apărea congestia feței, greață, vomă, sudorație, chiar febră, poliartralgii și uneori poliadenopatii.

Vitamina B_{12} și acidul folic sunt esențiale pentru sinteza normală de ADN. În cazul deficitului lor, apar semne clinice și paraclinice de anemie megaloblastică, asociate doar în cazul lipsei de vitamină B_{12} și cu leziuni neurologice de tip nevrită periferică, consecutiv tulburării sintezei de mielină.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina B_{12} se absoarbe la nivelul ileonului terminal după ce s-a legat în stomac de factorul intrinsec Castle, care este secretat de celulele parietale gastrice. Necesarul zilnic de vitamină B_{12} fiind mic, excesul se depozitează în ficat, iar depozitele de la acest nivel sunt suficiente pentru o perioadă lungă, de aproape cinci ani. Cel mai frecvent, deficitul de vitamina B_{12} apare la bolnavii rezecați gastric, care nu mai sintetizează factor intrinsec. De asemenea, poate să apară la persoane strict vegetariene, deoarece aceasta se găsește exclusiv în alimentele de origine animală (carne, ficat, ouă, produse lactate). Vitamina B_{12} se administrează aproape exclusiv pe cale injectabilă, intramuscular sau intravenos. Se începe cu doze mai mari, de atac, de aproximativ 1.000 µg zilnic, timp de două săptămâni. Ulterior, se injectează 100 µg lunar, toată viața, pentru bolnavii cu **anemie pernicioasă (Biermer)** apărută prin deficit de factor intrinsec.

Efectele tratamentului, dacă diagnosticul a fost pus corect, sunt rapide, după 2-5 zile, și spectaculoase, atât clinic, cât și paraclinic (criza reticulocitară). Leziunile neurologice se corectează mai greu sau chiar deloc, în special cele mai vechi.

Acidul folic (pteroilglutamic) este prezent mai ales în alimentele vegetale proaspete, nefierte, sub formă de poliglutamați, precum și în carne, ouă sau ficat.

Poliglutamații din alimentele verzi sunt hidrolizați de către o carboxipeptidază de la nivelul duodenului și al jejunului proximal, cu formarea acidului pteroilglutamic. În cadrul procesului de absorbție intestinală, acesta este transformat în metilentetrahidrofolat care donează grupări metil către cobalamină, rezultând tetrahidrofolatul activ. Acesta are un rol deosebit în procesul de sinteză a bazelor purinice și pirimidinice, servind ca donor de unități de carbon. De asemenea, participă la transformarea uridilatului în timidilat, o altă verigă în lanțul de sinteză a ADN-ului.

Din cele de mai sus, reiese clar modul în care cianocobalamina și acidul folic participă împreună la sinteza ADN-ului, motiv pentru care deficitul fiecăruia dintre ele produce anemie megaloblastică, dar și afectări ale celorlalte celule ale seriei albe sau trombocitare. În acest sens, corectarea anemiei megaloblastice se poate face utilizând oricare dintre aceste vitamine. Totuși, tulburările neurologice cauzate de deficitul de vitamina B_{12} nu pot fi corectate prin administrarea de acid folic, deci poate fi considerată o greșeală tratarea anemiei prin deficit de vitamina B_{12} cu acid folic.

Carența de folați apare printr-un aport alimentar insuficient – la vârstnici, la cei cu condiții sociale precare sau în caz de regimuri carențiale. Poate apărea deficit de folați și în caz de necesități crescute, cum ar fi femeile gravide sau care alăptează. S-a demonstrat că deficitul matern de acid folic în timpul sarcinii este implicat în defectele de tub neural (spina bifida) la nou-născuți. Bolnavii alcoolici cronici, cei cu cancere rapid evolutive sau cei dializați cronic pot face anemie megaloblastică prin deficit de acid folic. În toate aceste situații, este necesară suplimentarea aportului de acid folic. Există comprimate de **acid folic** care se administrează în doze de 0,4 – 1 mg pe zi în scop profilactic și de 2-5 mg pe zi în scop terapeutic, pe durate variabile de timp.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Stimulentele hematopoiezei

Acestea sunt glicoproteine naturale ce reglează proliferarea și diferențierea celulelor progenitoare hematopoietice din măduva osoasă. Unele molecule au fost identificate, purificate și clonate prin inginerie genetică, fiind produse industrial și utilizate ca medicamente.

Celulele stem pluripotente din maduva osoasă reprezintă capul de serie al tuturor celulelor hematopoietice, cu direcționarea lor țintită ulterioară către dezvoltarea unor colonii specifice. Acestea sunt colonii formatoare de eritrocite (*colony forming unit-erythrocytes, CFU-E*), colonii formatoare de megacariocite (*colony FU-megakariocytes, CFU-MEG*), și colonii formatoare de granulocite și macrofage (*CFU-granulocytes and macrophages, CFU-GM*).

Asupra acestor colonii celulare acționează factori de creștere specifici, care sunt de fapt citokine modulatoare ale dezvoltării acestor celule. Pe seria roșie, respectiv pe CFU-E, acționează eritropoietina. Pe seria trombocitară, respectiv pe CFU-MG, acționează trombopoietina. Pe seria albă leucocitară, acționează secvențial mai mulți factori de creștere, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (*granulocyte–macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF*), respectiv factorul de stimulare a coloniilor formatoare de monocite/macrofage (*monocyte/macrophage–colony stimulating factor, M-CSF*) sau factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (*granulocyte–colony stimulating factor, G- CSF*).

În prezent, se utilizează în terapeutică **eritropoietina, factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite** (G-CSF), **factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite și macrofage** (GM-CSF) și **interleukina 11** (IL-11). **IL-11** stimulează coloniile formatoare de megacariocite (CFU-MEG). **Romiplostinul** este un agent biologic care activează receptorii pentru trombopoietină.

Eritropoietina este o glicoproteină produsă în special de celulele peritubulare renale, sinteza sa fiind stimulată de hipoxemia de la nivelul arteriolei aferente glomerulare. Eritropoietina stimulează proliferarea și diferențierea pe seria eritrocitară, prin interacțiunea cu un receptor specific de pe suprafața celulei eritroide progenitoare medulare (CFU-E). Efectul eritropoietinei este de a crește numărul de hematii în sângele periferic, fiind condiționat de prezența coloniilor CFU-E. Dacă acestea sunt deficitare, cum ar fi în anemii aplastice, mielodisplazii, boli mieloproliferative și leucemii, eritropoietina exogenă nu are efect. În schimb, la pacienții cu deficit de eritropoietină endogenă, cum se întâmplă în insuficiența renală cronică (IRC), răspunsul la administrarea de eritropoietină este maxim. Din acest motiv, principala indicație a eritopoietinei este reprezentată de anemiile prin deficit de eritropoietină, întâlnite frecvent la bolnavii cu IRC.

Alte indicații ale eritropoietinei sunt anemiile post-tratament citostatic sau post-terapie anti-HIV (zidovudina), situații în care se întâlnește de obicei o pancitopenie, care include și scăderea numărului de leucocite sau trombocite. Eritropoietina se mai utilizează pentru creșterea numărului de hematii postoperator, în vederea reducerii necesarului de sânge heterolog transfuzat, intra- sau postoperator.

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea eritropoietinei depinde, în afară de prezența coloniilor formatoare de eritrocite, și de alte eventuale deficiențe în fier, vitamina B_{12} sau acid folic, care pot împiedica procesul de sinteză a hemoglobinei. De multe ori, poate fi necesară suplimentarea aportului de fier în cursul tratamentului cu eritropoietină.

Eritropoietina umană recombinantă produsă pe celule de mamifere se numește **epoetină**. Prima epoetină sintetizată a fost **epoetina alfa**, fiind urmată de epoetina beta, gama sau delta, care diferă între ele doar prin gradul de glicozilare. Se administrează pe cale i.v. și are un timp de înjumătățire de 4-13 ore. **Darbepoetina alfa** este mai intens glicozilată și are un timp de înjumătățire de 2-3 ori mai mare decât al epoetinei alfa, cu o durată mai lungă de acțiune. Epoetina alfa se administrează de trei ori pe săptămână, iar darbepoetina o dată pe săptamână.

Reacțiile adverse la tratamentul cu eritropoietină țin de creșterea, brutală uneori, a numărului de hematii și a hematocritului, cu creșterea volemiei și a vâscozității sângelui. Crește astfel riscul trombozelor și al crizelor hipertensive, în special la pacienții cu IRC.

Factorii de creștere mieloizi sunt reprezentați de :

- **Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF)** este un factor recombinant uman și este sintetizat fie pe culturi de *E. Coli* (**filgrastim**), fie pe culturi de celule ovariene de hamster chinezesc (**lenograstim**). Această citokină este indicată în diverse forme de neutropenii, la pacienți cu cancer mielocitar sau nemielocitar, aflați în tratament citostatic sau în caz de transplant medular.
- **Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite și macrofage (GM-CSF)** este un factor recombinant uman sintetizat pe celule fungice (**sargramostim**). Stimulează mielogeneza, fiind activ atât asupra coloniilor multipotente formatoare de granulocite, eritrocite, monocite și megacariocite (CFU-GEMM), dar și asupra coloniilor formatoare de granulocite și monocite (CFU-GM). Este indicat la bolnavii cu transplant autolog de măduvă osoasă, necesar în cadrul unei chimioterapii în doze ridicate. Poate fi utilizat și în tratamentul neutropeniilor post-chimioterapie anticanceroasă sau anti-SIDA.

Reacțiile adverse, relativ frecvente, constau în dureri osoase din cauza efectului de stimulare a creșterii măduvei osoase, dureri care se ameliorează la analgezice. Pot crește nivelurile serice ale acidului uric, ale fosfatazei alcaline sau ale lactat-dehidrogenazei din cauza unui turnover crescut al celulelor sangvine.

11.3. Antitromboticele

Antitromboticele sunt o clasă de medicamente care împiedică, pe diverse căi, coagularea sângelui sau lizează trombusul gata format (fibrinoliticele). Ele sunt utile fie profilactic, fie curativ în afecțiuni tromboembolice, respectiv în trombozele arteriale (infarct miocardic acut – IMA, accident vascular cerebral trombotic etc.) sau în trombozele venoase (embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă – TVP etc.)

Scanned with OKEN Scanner

În cazul trombozelor venoase, cauzate în principal de formarea trombușilor roșii, bogați în fibrină și hematii, se utilizează profilactic anticoagulante.

În cazul trombozelor arteriale, cauzate în principal de formarea trombușilor albi, bogați în plachete, se utilizează profilactic mai ales antiagregantele plachetare.

În ambele situații, se folosesc curativ anticoagulante sau fibrinolitice, care se opun procesului trombogen sau lizează trombusul deja format.

11.3.1. Anticoagulantele

Anticoagulantele sunt medicamente care împiedică procesul de coagulare a sângelui, acționând în principal asupra factorilor plasmatici ai coagulării. Cascada coagulării sangvine implică o serie de reacții proteolitice, cu activarea factorilor coagulării care devin proteaze active.

Rolul central în procesul coagulării îl deține trombina (factorul IIa) care desface fibrinogenul și îl transformă în fibrină solubilă, activează retroaferent unii factori ai coagulării și activează plachetele, stimulându-le agregarea.

Anticoagulantele sunt utile pentru profilaxia primară a trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare, prevenind generarea trombusului de fibrină. Ele sunt utile și pentru profilaxia secundară, împiedicând extinderea cheagului și accidentele embolice. De asemenea, anticoagulantele sunt utilizate și în tratamentul sindroamelor coronariene acute (IMA, angină instabilă) sau al sindromului de ischemie periferică acută, precum și profilactic la purtătorii de proteze valvulare cardiace, sau în tehnici miniinvazive cardiovasculare, cum ar fi angioplastia coronariană percutanată.

După mecanismele de acțiune, anticoagulantele se pot împărți în patru clase mari:

1. inhibitori indirecți ai trombinei, reprezentați de heparine;
2. inhibitori direcți ai factorului Xa;
3. inhibitori direcți ai trombinei;
4. inhibitori ai vitaminei K, reprezentați de anticoagulante cumarinice.

1. Molecula clasică de heparină este o mixtură heterogenă de mucopolizaharide sulfatate cu greutate moleculară mare, între 5.000 și 30.000 Da, formată din 8-15 secvențe a câte două dizaharide (glucozamină și acid uronic).

Acțiunea anticoagulantă a heparinei se realizează prin legarea ei de antitrombina III (ATIII), care este o globulină plasmatică ce inactivează în mod fiziologic unii factori ai coagulării: IIa, IXa, Xa și XIIa. În prezența heparinei, se produc modificări conformaționale ale ATIII, cu creșterea afinității sale pentru factorii coagulării și accelerarea reacției de aproximativ 1.000 de ori. Acțiunea heparinei este rapidă și de scurtă durată (aproximativ patru ore), fiind prezentă atât *in vivo*, cât și *in vitro*.

La doze mari, heparina are și efect antiagregant plachetar. În afară de efectul anticoagulant, heparina eliberează lipoprotein-lipaza din tesuturi, cu clarificarea plasmei lipemice.

Scanned with OKEN Scanner

Heparina nu este activă pe cale orală, deoarece are o moleculă polară ce nu se absoarbe digestiv și, în plus, este inactivată la nivel gastric. Este metabolizată la nivel hepatic și eliminată renal, cu risc de acumulare în insuficiența renală.

După dimensiunile moleculei, heparinele sunt de trei feluri:

- Heparine clasice standard, nefracționate (HMWH);
- Heparine fracționate (LMWH);
- Pentazaharidă sintetică (Fondaparină).

• **Heparinele clasice standard cu greutate moleculară mare (HMWH)** se dozează în UI, 120 UI corespunzând la 1 mg substanță uscată. Heparina se utilizează sub formă de sare sodică (fiole a 5.000 UI/ml) sau sare calcică (fiole de 25.000 UI/ml)

Aceste heparine sunt de extracție naturală, din mucoasa intestinală de porc sau din ficatul de bovine.

Heparina sodică se administrează i.v. în bolus (5.000 UI la 4-6 ore) sau în perfuzie (1.000 UI/oră) ca tratament curativ. Heparina calcică (calciparine) se poate injecta subcutanat (5.000 UI la 8-12 ore) ca tratament profilactic, deoarece este de cinci ori mai concentrată decât cea sodică, putându-se administra în volume mici de soluție. Nicio formă farmaceutică de heparină nu se administrează intramuscular, din cauza riscului apariției de hematoame.

Există **heparină litium** care se utilizează *in vitro* pentru anticoagularea sângelui recoltat, în caz de circulație extracorporeală sau de hemodializă.

Heparina sodică este indicată pentru **tratamentul curativ, de urgență** al afecțiunilor tromboembolice (TVP, embolie pulmonară) și al accidentelor ischemice coronariene (IMA) precum și al sindroamelor de ischemie periferică acută, pe cale intravenoasă, pe o durată variabilă între 5 și 10 zile.

Heparina calcică este utilizată în special pe cale subcutanată pentru profilaxia tromboembolismului în intervențiile chirurgicale în sfera abdomino–pelviană, în chirurgia ortopedică a șoldului și a membrului inferior, precum și după IMA, pentru prevenirea reinfarctizării coronariene.

Monitorizarea tratamentului cu heparine clasice (HMWH) înseamnă supravegherea clinică și biologică a eficacității și a siguranței tratamentului prin măsurarea APTT (timpul de tromboplastină parțial activată), care evaluează capacitatea de coagulare intrinsecă, fiind influențat în mod esențial de activitatea trombinei. Valoarea APTT trebuie să fie de 1,5 –2,5 ori mai mare față de normal și se măsoară la șase ore după administrarea fiecărei doze de heparină.

Principala reacție adversă a heparinei o reprezintă hemoragiile, care apar în caz de supradozare a heparinei, fiind mai frecvente la femeile vârstnice sau la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC). În cazul unor hemoragii mai severe, se utilizează pe cale i.v. un antidot specific reprezentat de **protamina sulfat**, care este o proteină bazică ce formează un complex stabil cu heparina, inactivând-o.

O altă reacție adversă a heparinei este trombocitopenia, care apare după minim șapte zile de tratament cu heparină, în special după preparatele de origine bovină, fiind posibil de natură alergică. Trombocitopenia este însoțită paradoxal de tromboză, necesitând tratament cu un anticoagulant non-heparinic. În tratamentul de durată lungă, heparina poate determina alopecie reversibilă și osteoporoză, cu fracturi spontane.

Scanned with OKEN Scanner

• În ultimii ani se utilizează în practică din ce în ce mai des **heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH)**, care sunt obținute prin fracționarea (depolimerizarea) heparinelor standard. Având moleculă mică (<16 unități monozaharidice), LMWH în complex cu ATIII nu leagă practic trombina, în schimb inhibând marcat factorul Xa. În plus, inhibă funcțiile plachetare stimulate în primele zile după intervențiile chirurgicale și scad vâscozitatea sângelui, favorizând fibrinoliza.

LMWH se exprimă în grame. După administrare pe cale subcutanată, au efect lent și prelungit, putându-se administra la 12-24 ore (la 12 ore în scop curativ și la 24 ore în scop profilactic). Printre preparatele cele mai folosite se regăsesc **enoxaparina, nadroparina, reviparina, dalteparina** etc.

Se pot utiliza pentru profilaxia trombozelor venoase și a emboliilor de cauză medicală sau chirurgicală precum și în tratamentul trombozelor venoase profunde și al sindroamelor coronariene acute.

Față de heparinele clasice, cu greutate moleculară mare, au avantajul că provoacă mai rar accidente hemoragice, deoarece nu modifică semnificativ APTT. În situații speciale, monitorizarea tratamentului cu aceste heparine se face prin măsurarea activității plasmatice anti-factor Xa.

• **Fondaparina** este o heparină obținută prin sinteză chimică și conține doar secvența pentazaharidică care este esențială pentru legarea de ATIII. Ca atare, va lega specific și foarte avid ATIII, cu inactivarea factorului Xa. Are un timp de înjumătățire de 15 ore, ceea ce permite administrarea subcutanată într-o singură priză zilnică. Are indicații și reacții adverse similare cu heparinele cu greutate moleculară mică.

Idraparina este similară fondaparinei, având un timp de înjumătățire mai lung.

Sulodexid (Vessel due F) este un amestec de heparină cu greutate moleculară mică și dermatansulfat. Are acțiune antitrombotică moderată la nivel arterial și venos. Inhibă factorul Xa și agregarea plachetară și scade vâscozitatea sângelui. Are un $t_{1/2}$ scurt și un risc scăzut de sângerare. Se poate utiliza profilactic, pe cale orală sau injectabilă, în insuficiența venoasă cronică cu risc de tromboze venoase, în arteriopatiile periferice, precum și în retinopatia diabetică.

Toate tipurile de heparine se pot administra la gravide, cu luarea măsurilor de siguranță cuvenite, în cazurile cu indicații clare și în condițiile în care beneficiile pentru mamă depășesc riscurile. Heparinele nu traversează bariera feto-placentară.

2. Recent, au fost introduși în clinică **inhibitori direcți selectivi ai factorului Xa**, care inhibă transformarea protrombinei în trombină, dintre care cei mai utilizați sunt **rivaroxaban (Xarelto)** și **apixaban (Eliquis).** Au avantaje multiple legate de faptul că sunt active pe cale orală, fiind potrivite pentru utilizarea pe termen lung, în ambulatoriu, precum și pentru că au un efect rapid și de relativ scurtă durată, sub 24 de ore, fapt ce reduce necesitatea opririi lor înaintea unei intervenții chirurgicale. În plus, nu necesită monitorizare de rutină, având reacții adverse de tip hemoragic puțin frecvente. În prezent, este autorizată indicația lor în prevenirea trombozelor venoase profunde și în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale la persoanele cu fibrilație atrială.

Scanned with OKEN Scanner

3. Inhibitorii direcți ai trombinei se leagă direct de sediul activ al trombinei.

Capul de serie îl reprezintă **hirudina** care este un inhibitor ireversibil bivalent al trombinei, fiind un puternic anticoagulant natural din saliva de lipitoare. În practică, se folosește **lepirudina**, care este o formă recombinantă de hirudină care inactivează atât trombina liberă, cât și pe cea legată de fibrină, din trombi. Se administrează injectabil i.v. în tratamentul trombozelor severe, în special al celor după trombocitopenia indusă de heparină. Prezintă riscul dezvoltării de anticorpi împotriva complexului trombină-lepirudină.

Bivalirudina este un analog semisintetic de hirudină, fiind un inhibitor al trombinei care se administrează injectabil i.v. pentru prevenirea trombozelor după intervenții miniinvazive coronariene, cum ar fi angioplastia coronariană percutanată.

Au fost sintetizați și alți inhibitori direcți ai trombinei, cu greutate moleculară mică și indicații similare cu produsele anterior menționate. Dintre aceștia, se utilizează **argatrobanul**, care are un timp de înjumătățire scurt, fiind administrat în perfuzie intravenoasă, și **dabigatranul (Pradaxa)**, care are avantajul de a fi activ oral. Acesta din urmă este autorizat pentru profilaxia tromboembolismului la pacienții care au suferit protezare de șold sau genunchi, precum și la cei cu fibrilație atrială.

4. Anticoagulantele cumarinice

Anticoagulantele cumarinice sunt derivați de 4–hidroxicumarină și acționează ca antivitamine K. Sunt activi pe cale orală și au o acțiune care se instalează lent (după 3-7 zile), este de lungă durată (între 2 și 10 zile după oprirea tratamentului) și este prezentă doar *in vivo*.

Acționează prin inhibarea sintezei hepatice a factorilor coagulării ce aparțin complexului protrombinic (II, VII, IX, X). Mecanismul intim este antagonizarea competitivă a epoxireductazei, enzimă care activează vitamina K, transformând-o din forma inactivă (epoxi) în cea activă (hidrochinonică). Ca rezultat al lipsei hepatice de vitamină K activă, este blocată carboxilarea unor factori ai coagulării, cu scăderea concentrației lor plasmatice. Această scădere a nivelului plasmatic a factorilor coagulării este dependentă de timpul lor de înjumătățire, care este de 60 de ore pentru factorul II (trombina). Așa se explică latența mare de instalare a efectului anticoagulant (de aproximativ 36-72 de ore), timp necesar consumării factorilor plasmatici ai coagulării. De asemenea, persistența efectului anticoagulant după întreruperea tratamentului este mare, de până la 10 zile, perioadă necesară resintezei hepatice a acestor factori.

Comportamentul **farmacocinetic** al anticoagulantelor cumarinice este diferit de cel al heparinelor. Ele se absorb bine la nivel intestinal după administrare orală și se leagă în proporție foarte mare (90-99%) de proteinele plasmatice. Aceasta este o altă cauză a cineticii lente în organism, precum și a posibilelor interacțiuni cu alte medicamente administrate simultan, care se leagă și ele în proporție mare de proteinele plasmatice, cum ar fi sulfamidele, fenilbutazona sau alte AINS și cortizoni, cu risc de apariție a unor reacții adverse prin supradozare.

Anticoagulantele cumarinice sunt **indicate** în administrare pe termen lung pentru tratamentul și/sau profilaxia trombozelor venoase profunde și a accidentelor embolice la bolnavii cu risc crescut (purtători de proteze valvulare mecanice

Scanned with OKEN Scanner

cardiace, fibrilație atrială cronică, infarct miocardic, accidente tromboembolice în antecedente).

Monitorizarea tratamentului cu anticoagulante cumarinice se face atât clinic, cât și biologic, prin controlul periodic fie al timpului Quick (timpul de protrombină), care trebuie menținut la 25% din normal, fie, în ultimii ani, al indicelui INR. Pentru un tratament eficace și sigur, INR trebuie să aibă valori cuprinse între 2 și 3, cu limite cuprinse între 2,5-3,5 pentru cei protezați valvular, iar măsurarea lui periodică este esențială pentru monitorizarea tratamentului.

Acest lucru este deosebit de important, deoarece anticoagulantele cumarinice provoacă relativ frecvent accidente hemoragice , care sunt mai severe decât la heparină din mai multe considerente. Efectul derivaților cumarinici durează mai mult și este mai greu de controlat, deoarece nu există un antidot specific cu efect rapid. În caz de hemoragii severe, se administrează fitomenadiona (vitamina K_1) care se injectează i.v., dar efectul său începe abia după 7-8 ore. Pentru completarea efectului acesteia, se fac transfuzii cu plasmă proaspătă sau se introduc i.v. concentrate de complex protrombinic sau factor recombinant VIIa (Novoseven).

Deoarece anticoagulantele cumarinice traversează bariera feto-placentară și se pot elimina prin lapte, având molecule liposolubile, sunt contraindicate în sarcină și alăptare.

Compusul folosit în România este **acenocumarolul (Trombostop, Sintrom)**, care se găsește sub formă de comprimate de 2 mg, administrându-se inițial o doză de atac de 4 mg/zi, care se continuă după 2-3 zile cu 1-2 mg/zi, în funcție de INR. Efectul se instalează după 24-72 ore și se menține 2-3 zile după oprirea tratamentului.

În SUA, se folosește mai mult **warfarina**, care are efect mai lent (după aprox. 60 de ore) și de durată mai lungă (se menține 5-7 zile).

11.3.2. Antiagregantele plachetare

Antiagregantele plachetare inhibă funcțiile plachetare și împiedică formarea trombusului alb, plachetar, cu creșterea timpului de sângerare și a duratei de viață a plachetelor.

Procesul de formare a trombusului plachetar începe prin adeziunea plachetelor la colagen, cu activarea lor și eliberarea de factori proagreganți [acid arahidonic , tromboxan A2, ADP, serotonină (5-HT)]. Aceștia stimulează receptorii pentru ADP trombocitari, precum și receptorii TXA_2, cu inhibarea sistemului adenilatciclază-AMPc și expunerea receptorilor glicoproteinici plachetari (GP IIb/IIIa). Acesta este procesul esențial pentru fixarea fibrinogenului pe suprafețele trombocitelor, care are ca rezultat final agregarea lor și formarea trombusului alb.

Antiagregantele plachetare sunt **indicate** în principal pentru **profilaxia trombozelor arteriale** la pacienții cu risc (IMA, AVC în antecedente, purtători de materiale protetice, stenturi, după bypass aorto-coronarian sau angioplastie coronariană).

Există o varietate de molecule antiagregante plachetare care acționează pe diferite etape ale procesului de agregare. Dintre acestea, cele mai utilizate în prezent sunt și cele mai eficiente: **acid acetilsalicilic, ticlopidină, clopidogrel,**

Scanned with OKEN Scanner

prasugrel, ticagrelor, precum și unele molecule recent introduse care blochează receptorii GP IIb/IIIa plachetari, cum ar fi: **abciximab, eptifibatidă** sau **tirofiban.**

Acidul acetilsalicilic (aspirina) inhibă sinteza de TXA_2 proagregant la nivel plachetar, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei trombocitare. Efectul antiagregant apare la doze mici de aspirină (50-100 mg/zi) și are durată lungă de acțiune (7-10 zile). Este indicată pe termen lung în prevenția secundară a accidentelor ischemice la pacienții cu istoric de afecțiuni cardiovasculare.

Ticlopidina (Ticlid), clopidogrelul (Plavix) și prasugrelul (Efient) inhibă marcat funcțiile plachetare de aderare și agregare, prin blocarea ireversibilă a receptorilor pentru ADP de tip P2Y12. Clopidogrelul și prasugrelul se comportă ca promedicamente, deoarece se activează în ficat sub influența unor enzime din sistemul citocromial P450. Deoarece inhibiția agregării plachetare este ireversibilă pe toată durata de viață a unei plachete, efectul antiagregant se menține 7-10 zile după oprirea tratamentului. Din această cauză, este necesară oprirea terapiei antiagregante cu 3-7 zile înaintea intervențiilor chirurgicale invazive, pentru a se resintetiza suficiente plachete neafectate.

Dintre cele trei medicamente, ticlopidina are efecte adverse mai importante, în special leucopenie care apare la 1% dintre cazuri în primele trei luni de tratament.

Clopidogrelul este mai bine tolerat, motiv pentru care este preferat actualmente în profilaxia pe termen lung a accidentelor ischemice cerebrale și/sau miocardice la pacienții cu risc, în special după angioplastie coronariană cu stent, singur sau în asociere cu aspirina.

Prasugrelul este indicat, împreună cu acidul acetilsalicilic, la pacienții cu infarct miocardic acut cărora li se efectuează angioplastie coronariană percutanată sau în tratamentul cronic antiagregant, în scop profilactic. Prezintă un risc de sângerare mai mare decât clopidogrelul, fiind contraindicat la pacienții cu vârste de peste 75 de ani și indicat cu prudență la persoane subponderale, caz în care se înjumătățește doza.

Ticagrelor (Brilique) blochează reversibil receptorii pentru ADP de tip P2Y12, având astfel un efect de scurtă durată după oprirea administrării sale. În plus, este activ ca atare, fără să necesite activare la nivel hepatic. Este indicat, în asociere cu acidul acetilsalicilic, în tratamentul de urgență al infarctului miocardic acut, dar și cronic (în profilaxie).

Dipiridamolul inhibă activitatea fosfodiesterazei și crește nivelul de AMPc în trombocite, având un efect antiagregant relativ slab. Se utilizează de obicei în asociere cu aspirina sau cu acenocumarolul pentru potențarea efectelor celor două substanțe.

Cilostazolul inhibă fosfodiesteraza plachetară și are și efect vasodilatator. Este folosit în principal în tratamentul claudicației intermitente. În asociere cu acidul acetilsalicilic, scade riscul de restenoză la bolnavii cu angioplastie arterială periferică.

11.3.3. Fibrinoliticele

Medicația fibrinolitică acționează prin lizarea cheagului de fibrină datorită stimulării transformării plasminogenului inactiv în plasmină activă. Efectul optim se produce în tromboza recent instalată, fiind indicată în perfuzie intravenoasă în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul precoce al IMA, emboliei pulmonare și al trombozelor venoase sau arteriale severe. Reacțiile lor adverse pot consta în hemoragii severe care se tratează prin perfuzii cu plasmă, fibrină sau antifibrinolitice (acid aminocaproic, aprotinină).

Produsele folosite, în ordinea introducerii lor în practică, sunt:

- **streptokinaza**, o proteină sintetizată de streptococul beta-hemolitic, cu acțiune indirectă de stimulare a proactivatorului plasminogenului și cu selectivitate mică pentru trombus, motiv pentru care determină frecvent reacții adverse hemoragice, precum și reacții alergice;
- **urokinaza**, o enzimă umană sintetizată de rinichi, care este un activator direct al plasminogenului;
- **alteplaza** (*tissue plasminogen activator – tPA*) – **activator tisular al plasminogenului**, care are avantajul selectivității pentru trombusul patologic, prin activarea plasminogenului legat de fibrină;
- **reteplaza** (rtPA), **variantă recombinantă mutantă a tPA**, similară ca eficacitate cu tPA, doar cu $T_{1/2}$ mai lung.

În ***medicina dentară***, ca disciplină micro- și macrochirurgicală, se întâlnesc mulți pacienți aflați sub tratament cu cel puțin unul dintre antitromboticele prezentate mai sus, motiv pentru care există un risc crescut de hemoragii în momentul intervenției chirurgicale sau postoperator. Din această cauză, medicul dentist trebuie să cunoască medicația antitrombotică pe care o primește pacientul în mod cronic și să evalueze raportul risc/beneficiu al modificării regimului terapeutic preoperator în funcție de complexitatea intervenției care urmează a se efectua, dar și de riscul de accidente tromboembolice în condițiile reducerii dozei de antitrombotic.

La pacienții aflați în tratament cu anticoagulante orale, se măsoară INR-ul preoperator, iar recomandarea Asociației Dentare Americane este ca INR-ul să fie de maxim 4 pentru intervenții stomatologice simple, cu sângerare minimă sau moderată (extracții multiple etc.). Dacă se preconizează intervenții chirurgicale cu sângerare semnificativă, cum ar fi extracții multiple cu alveoloplastie, se recomandă scăderea INR sub valoarea de 3 și utilizarea de măsuri hemostatice locale (dopuri de colagen, sutură, trombină sau fibrină topică,) alături de vitamina K pe cale orală sau injectabilă i.v. Se mai recomandă oprirea anticoagulantului oral cu minim trei zile preoperator și înlocuirea lui cu o heparină cu greutate moleculară mică, care la rândul său se oprește cu 12 ore preoperator, în cazul intervențiilor sângerânde.

În cazul pacienților aflați pe tratament cu heparină i.v., aceasta trebuie oprită cu 1-6 ore înaintea intervenției și se poate relua după minim o oră postoperator, pentru a permite formarea completă a cheagului. Pentru pacienții aflați în tratament cu heparină cu greutate moleculară mică pe cale subcutanată, se sugerează oprirea acesteia cu 12 ore înaintea intervențiilor sângerânde. În cazul procedurilor chirurgicale simple (chirurgie dentoalveolară sau periodontală), dacă valorile APTT sunt normale, nu este necesară reducerea dozajului heparinei.

La pacienții aflați în tratament cronic cu aspirină sau clopidogrel, care au efect de lungă durată, este necesară oprirea lor cu 3 –7 zile preoperator pentru a permite resinteza unui număr suficient de trombocite funcționale doar în cazul unor intervenții chirurgicale sângerânde. Aceste precauții nu sunt necesare pentru chirurgia orală minoră, inclusiv o simplă extracție dentară.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul terapiei cu inhibitori direcți ai trombinei sau ai factorului Xa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban etc.), nu există încă date în literatură privind managementul pacienților înainte de intervențiile chirurgicale din sfera orală. În general, dacă valoarea APTT este normală, se consideră că este mai sigur ca pacientului să i se păstreze terapia anticoagulantă de fond, mai ales dacă intervenția chirurgicală planificată este una minoră, fără risc marcat de sângerare. Dacă se preconizează a fi o sângerare semnificativă sau dacă valoarea APTT este ridicată, trebuie consultat medicul curant al pacientului în cauză. În general, se recomandă oprirea terapiei anticoagulante cu 2-3 zile înaintea intervenției chirurgicale și reluarea ei în ziua următoare.

În plus, medicul dentist ar trebui să întrebe pacientul ce suplimente nutritive sau extracte vegetale consumă, deoarece multe pot interacționa cu medicația anticoagulantă sau antiagregantă plachetară sau pot influența direct procesul de coagulare sangvină. Sunt de menționat, în acest sens, *ginseng*-ul asiatic, extractul de *Vaccinium myrtillus* (afin), *Angelica sinensis (dong quai, ginseng feminin)*, usturoiul, ghimbirul, *Ginkgo biloba* și extractul de orez roșu (*Monascus purpureus*).

11.4. Hemostaticele

Hemostaticele sunt medicamente capabile să oprească, prin diferite mecanisme, sângerarea patologică.

Există **hemostatice locale**, care se aplică direct pe suprafața sângerândă și se utilizează pentru oprirea hemoragiilor de suprafață, de la nivelul vaselor de calibru mic, capilare, arteriole sau venule, deoarece acestea nu pot fi ligaturate. Ele sunt indicate pentru controlul hemoragiilor capilare din epistaxis, după extracții dentare sau în intervenții ORL, dermatologice sau estetice.

Pentru a controla sângerarea în microchirurgia din stomatologie, sunt disponibile mai multe metode aplicabile local:

- **metode fizice**, ca pansamentele compresive sau bureții de gelatină, celuloză sau colagen;
- **metode chimice**, cum ar fi substanțele astringente, vasoconstrictoarele sau factorii topici ai coagulării (trombina, fibrina etc.).

Metodele fizice asigură hemostaza după extracții dentare, respectiv în caz de sângerări la nivelul structurilor osteoalveolare.

Se utilizează inițial pansamente sterile compresive, iar dacă acestea nu asigură hemostaza se pot folosi alți agenți care se pot insera în plaga alveolară sau osoasă, cum ar fi:

- **bureții de gelatină (Gelaspon)** ca atare sau îmbibați în soluție de trombină formează o matrice în care trombocitele și hematiile sunt fixate, cu absorbirea unei cantități mari de sânge și favorizarea coagulării. Se resorb în 4-6 săptămâni. Condiția eficacității bureților de gelatină este aplicarea lor în stare uscată.

Scanned with OKEN Scanner

- **bureții de celuloză denaturată**, oxidată, funcționează atât ca un tampon fizic, cât și ca un hemostatic chimic prin eliberarea de acid celulozic care denaturează hemoglobina și formează cheagul hemostatic. Deoarece celuloza oxidată întârzie procesul de cicatrizare locală și de regenerare osoasă, acești bureți nu trebuie lăsați mai mult de 1-2 zile după aplicare la locul de acțiune.
- **colagenul microfibrilar** este sintetizat din colagen bovin și accelerează agregarea plachetară, ajutând la formarea unui cheag de colagen, fiind un produs preferat celor anterioare.

Principalele grupe de **agenți chimici** utilizați în hemostaza din microchirurgia stomatologică sunt:

- **substanțele astringente**, care aplicate local realizează hemostază prin denaturarea proteinelor tisulare și sangvine, cu formarea unor cheaguri ce astupă orificiile capilare. Se utilizează săruri ale unor metale grele (zinc, argint, fier și aluminiu). **Sulfatul de aluminiu și potasiu (Alumen)** și **clorura ferică** (5-20%) au pH acid, fiind iritante, și pot colora smaltul dentar temporar sau permanent (sărurile de argint sau fier). Altă substanță astringentă este **acidul tanic** (0,5-1%) care precipită proteinele, inclusiv trombina, dar este incompatibil cu alte preparate aplicate local. Astringentele prezintă multiple reacții adverse (reacții de corp străin, întârzieri ale cicatrizării, reacții inflamatorii restante), motiv pentru care utilizarea lor în stomatologie este limitată la realizarea hemostazei în momentul retracției țesutului gingival. Pentru a minimaliza reacțiile adverse, ele nu se aplică pe perioade lungi de timp, pe material osos denudat, iar zona tratată se irigă bine pentru a curăța detritusurile. La pacienții cu tendință la sângerare, astringentele asigură o hemostază temporară pentru ca ulterior să genereze o arie mai largă de hemoragie lentă, în pânză, după ce țesutul afectat chimic a fost înlăturat.
- **vasoconstrictoarele** utilizate în scop hemostatic local sunt soluțiile diluate (1/1.000-1/100.000) de adrenalină sau noradrenalină. Sunt utile în controlul hemoragiilor capilare după extracții dentare. Ele acționează pe o durată de 1,5-2 ore. În principiu, se aplică pe zone limitate și pe termen scurt pentru a evita ischemia prelungită și necroza tisulară. Dacă se aplică pe tegumentele inflamate sau ulcerate, există riscul absorbției sistemice, cu reacții adverse cardiovasculare. Tot pentru acțiunea vasoconstrictoare și hemostatică locală în prezent se preferă soluțiile 0,5% de tetrahidrozolină sau oximetazolină.
- **factorii topici ai coagulării** sunt cei mai fiziologici adjuvanți în procesul de hemostază locală:
  - *trombina uscată sterilă* sub formă de pulbere sau soluție, ca atare sau îmbibată în bureți de gelatină sau de fibrină, asigură hemostaza în cazul sângerărilor în vasele mici, precum în intervențiile dentare. Este foarte utilă la pacienții cu tulburări de coagulare sau aflați pe tratament anticoagulant. Trombina este inactivă în mediu acid, deci nu trebuie aplicată pe țesuturi infectate.
  - *fibrina umană* sub formă de film sau burete, îmbibată sau nu cu trombină, se aplică pe suprafețele sângerânde și acționează ca o matrice fibrilară care favorizează coagularea sângelui.
  - *lipiciul de fibrină* este cel mai promițător agent hemostatic apărut în ultimii ani. Este un amestec format din trombină umană sau bovină, clorură de

Scanned with OKEN Scanner

calciu, amestecate în prima seringă, și fibrinogen uman purificat cu factor XIII, aprotinină, fibronectină și plasminogen, amestecate în a doua seringă. Compoziția celor două seringi se amestecă, iar trombina scindează fibrinogenul în monomeri de fibrină, cu generarea ulterioară de legături încrucișate (*cross-linking*) de către factorul XIII în prezența calciului, legături care întăresc structura cheagului de fibrină. Deoarece amestecul materialului durează 30 minute, se utilizează în special în intervențiile chirurgicale planificate la pacienți cu tulburări de coagulare cunoscute.

Hemostaticele sistemice acționează fie prin corectarea unor deficiențe ale procesului coagulării, fie prin împiedicarea fibrinolizei sau prin consolidarea peretelui capilar.

În cazul unor **deficiențe genetice de factori ai coagulării** (hemofilia A – deficiență de factor VII, hemofilia B – deficiență de factor IX, boala von Willebrand – deficiență de factor von Willebrand), există în prezent posibilitatea administrării acestor factori ai coagulării obținuți prin recombinare genică. Astfel, există concentrate de factor VIIa, factor VIII și factor IX.

În cazul supradozării unor anticoagulante, se pot utiliza antidoturi specifice. În hemoragiile apărute prin supradozarea heparinei, se utilizează **sulfatul de protamină**, care neutralizează specific moleculele de heparină.

În cazul supradozării anticoagulantelor cumarinice (acenocumarol, warfarină), se utilizează **vitamina K1 (fitomenadiona)**. Aceasta este forma naturală a vitaminei K care se găsește în concentrații mari în plantele verzi (brocolli, spanac, varză de Bruxelles, varză albă etc.). Forma solubilizată, condiționată în fiole, se injectează intravenos, în doze de 10-40 mg/zi, cu efecte de ameliorare a procesului coagulării în 1-3 ore, dar normalizarea hemostazei se produce în 24 de ore. Vitamina K participă la sinteza hepatică a factorilor coagulării aparținând complexului protombinic (factorii II, VII, IX și X).

Vitamina K3 (menadiona sodiu fosfat) este un produs de sinteză hidrosolubil, activ oral, dar are un efect mai lent decât forma injectabilă.

Medicația antifibrinolitică limitează activitatea fibrinolitică fie ca rezultat al supradozării medicamentelor fibrinolitice, fie în chirurgia pacienților hemofilici, care pot prezenta hemoragii tardive, pe măsura vindecării plăgii. Se utilizează **acidul aminocaproic** care inhibă legarea plasminogenului și plasminei de fibrină. Există sub formă de preparate orale (sirop, comprimate) sau injectabile, care se administrează la șase ore interval, timp de 10 zile post intervenții chirurgicale în stomatologie. **Aprotinina (Trasylol)** este un inhibitor al enzimelor proteolitice (plasmină, activatori ai plasminogenului, tripsină) și este indicată în perfuzie intravenoasă în sindroame hemoragipare prin hiperfibrinoliză.

Hemostaticele care cresc rezistența capilară sunt indicate pre- și postoperator pentru prevenirea și combaterea hemoragiilor capilare în ORL, obstetrică-ginecologie, stomatologie sau oftalmologie. Ele au o eficacitate redusă în hemoragiile din vasele mari, de aceea nu se folosesc în astfel de indicații. Acționează prin ameliorarea adezivității plachetare, creșterea rezistenței pereților capilari și scăderea timpului de sângerare.

Scanned with OKEN Scanner

Etamsilatul se poate administra pe cale injectabilă, 1-2 fiole cu o oră înaintea diferitelor manevre chirurgicale și postoperator, la 4-6 ore. În tratamentul cronic, se administrează oral câte două comprimate de 2-3 ori pe zi la mese, timp de 10 zile.

Rutozidul sau **troxevazinul** conține rutozidă, un flavonoid, și eventual acid ascorbic (vitamina C), ambele fiind utile în afecțiunile însoțite de fragilitate capilară excesivă.

Adrenostazinul (Carbazocroma) este un produs de oxidare al adrenalinei, care este condiționat sub formă de soluție injectabilă intravenos, intramuscular sau subcutanat în seara precedentă și apoi cu o jumătate de oră înaintea intervenției chirurgicale.

Venostatul (Reptilaze) este un extract din veninul de șarpe cu acțiune de tip trombinic și tromboplastinic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

12. MEDICAȚIA APARATULUI RESPIRATOR

Dr. Liliana Stanciu

12.1. Medicația antiastmatică

Antiastmaticele sunt medicamente utilizate în astmul bronșic, ca **tratament de fond** (medicație de control) sau ca **tratament al crizei de astm bronșic** (medicație de salvare).

Astmul bronșic este o afecțiune relativ frecventă. Stresul dentar indus de manevra stomatologică poate declanșa sau agrava bronhospasmul, deteriorând funcția respiratorie a astmaticului. Din aceste considerente, stomatologul trebuie să adapteze actul stomatologic la pacientul astmatic și la nevoie să poată interveni în tratarea crizei de astm bronșic.

Astmul bronșic constă în simptome și semne intermitente și potențial reversibile. Se caracterizează prin **iritabilitate crescută a căilor respiratorii** determinată de **factori extrinseci** (cu rol alergen sau iritant) sau de **factori intrinseci** (stres). În criza de astm bronșic, se produce constricție bronșică sau bronhiolară, hipersecreție de mucus vâscos și consecutiv **obstrucția căilor aeriene** printr-un **mecanism complex de tip inflamator**.

Inflamația acută din astmul bronșic, indusă de alergeni, substanțe poluante sau virusuri, constă într-o **reacție precoce** și o **reacție tardivă**. **Reacția precoce** are ca rezultat **răspunsul bronhoconstrictor** și este cauzată probabil de mediatori – histamina, unele proteaze, unele prostaglandine și leucotriene, factorul activator plachetar (PAF) – eliberați din mastocite. **Reacția tardivă** începe după un interval de 3-4 ore de la expunere (uneori 6-9 ore) și poate dura 4-8 ore sau chiar 12 ore. Activarea inițială a celulelor mastocitare eliberează factori chemotactici ce recrutează celule inflamatorii (eozinofile și mastocite). În orele care urmează, mastocitele sintetizează și eliberează citokine care determină printre altele chemotaxie leucocitară cu influx de celule inflamatorii. Activarea și recrutarea acestora determină concentrarea de mediatori chimici (histamină, leucotriene, bradikinină, prostaglandine), contribuind la **bronhoconstricție** și la dezvoltarea **hiperreactivității bronșice**. **Hiperreactivitatea bronșică** reprezintă creșterea

răspunsului contractil al mușchiului neted bronșic, ceea ce determină răspuns bronhoconstrictor la stimuli non-alergici sau alergici.

Inflamația persistentă a căilor aeriene este implicată în toate formele de astm, fiind considerată element definitoriu al bolii. Pentru anumite cazuri de astm sever, apare procesul de **remodelare a căilor aeriene**, constând în alterarea structurii căilor aeriene (creșterea grosimii peretelui bronșic) și producerea consecutivă a obstrucției bronșice fixe, ireversibile.

Precizarea *mecanismului inflamator* implicat în astmul bronșic a condus la **reconsiderarea terapiei antiastmatice**, administrarea de glucocorticoizi inhalatori fiind actualmente o măsură de primă alegere în tratamentul de fond al astmului de severitate medie. În ultimii ani, glucocorticoizilor inhalatori li s-a adăugat medicația antileucotrienică.

Medicamentele utilizate actualmente în tratamentul astmului bronșic sunt reprezentate de: **glucocorticoizi** (inhalatori, orali, parenterali); **inhibitoare ale degranulării mastocitelor** (cromolin, nedocromil, ketotifen); **medicație antileucotrienică**; **bronhodilatatoare** (simpatomimetice, parasimpatolitice, bronhodilatatoare musculotrope). Cu **rol adjuvant** în tratamentul de fond al astmului bronșic se folosesc antibiotice (dacă se asociază infecții respiratorii bacteriene), expectorante, oxigen (pentru combaterea hipoxemiei) și uneori sedative (scad stresul emoțional).

Glucocorticoizii și bronhodilatatoarele se indică și în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), afecțiune în care se produce obstrucție bronșică, dar care implică un proces inflamator cronic net diferit față de cel din astmul bronșic.

12.1.1. Glucocorticoizii în tratamentul astmului bronșic

Glucocorticoizii (corticosteroizii) se utilizează în tratamentul de fond al astmului bronșic, administrându-se îndeosebi pe cale inhalatorie. Utilizarea glucocorticoizilor administrați oral reprezintă o medicație de rezervă, iar cei injectabili sunt destinați formelor acute severe.

Glucocorticoizii **influențează inițierea procesului inflamator** prin inhibarea formării de citokine și alți mediatori care au rol în recrutarea, proliferarea și activarea leucocitelor. Ca urmare, sunt eficienți în prevenirea răspunsului astmatic tardiv și în regresia hiperreactivității bronșice. Nu au rol profilactic pentru astmul acut întrucât nu inhibă răspunsul precoce.

La eficacitatea glucocorticoizilor în astmul bronșic mai contribuie:

- creșterea răspunsului β-adrenergic, consecutivă creșterii numărului receptorilor β_2 la nivelul aparatului respirator și scăderii pragului de activare a acestora de către catecolamine;
- scăderea eliberării de prostaglandine, leucotriene și alți metaboliți ai acidului arahidonic;
- inhibarea sintezei de leucotriene (LT) C4, D4, E4, cu diminuarea consecutivă a contracției mușchiului neted bronșic, cu scăderea permeabilității vasculare și a secreției mucoase la nivelul căilor respiratorii;

Scanned with OKEN Scanner

- inhibarea producției de leucotrienă B4 (LT B4), ceea ce influențează migrarea și funcția leucocitelor;
- producerea eozinopeniei, care poate ajuta la prevenirea efectelor citotoxice ale proteinelor și ale altor mediatori ai inflamației eliberați din eozinofile;
- stabilizarea lizozomilor.

Glucocorticoizii administrați sub formă de aerosoli au fost introduși în terapie începând din anii 1970-1975. Au avantajul că ajung direct la nivelul bronhiilor, având astfel acțiune antiinflamatoare locală intensă la doze mult mai mici decât cele administrate oral și cu efecte sistemice neglijabile. Actualmente, reprezintă **tratamentul de primă alegere** în astmul persistent, indiferent de severitate. Utilizarea glucocorticoizilor inhalatori la pacienții cu indicație de corticoterapie orală face posibilă scăderea dozelor de glucocorticoizi administrați oral sau administrarea acestora ca tratament discontinuu.

Ca **reacții adverse** pot determina **răgușeală (disfonie)** și **candidoză oro-faringiană**. Răgușeala rezultă dintr-un efect local la nivelul corzilor vocale. Administrarea prelungită a corticosteroizilor inhalatori poate produce și efecte sistemice, constând în osteoporoză (mai frecventă la femeile aflate la menopauză) și cataractă. La copii, s-a dovedit că terapia cu corticosteroizi inhalatori scade rata de creștere în înălțime cu aproximativ 1 cm în primul an de tratament, dar ulterior acest efect este minim. Pentru scăderea reacțiilor adverse locale și a absorbției sistemice, se recomandă clătirea gurii după fiecare administrare și eventual gargară cu soluție de bicarbonat de sodiu. Dozele mari de corticosteroizi inhalatori pot determina supresia ușoară a suprarenalei, dar riscurile de toxicitate sistemică în utilizare cronică sunt neglijabile în comparație cu cele ale glucocorticoizilor administrați pe cale orală.

Preparatele care se administrează inhalator sunt: **beclometazonă dipropionat (Becotid), triamcinolonă acetonid, flunisolid, fluticazonă, budesonid**, iar mai recent **ciclesonid (Alvesco), mometazonă (Asmanex), triamcinolonă.**

Beclometazona administrată inhalator ajunge în plămâni în proporție de 10%. Cea mai mare parte rămâne în căile respiratorii. Numai o cantitate mică poate fi ingerată și absorbită digestiv, dar se inactivează rapid la primul pasaj hepatic. Se administrează de 2-4 ori pe zi. Dozele uzuale nu inhibă semnificativ corticosuprarenala. Se consideră că o doză medie zilnică de 800 micrograme (mcg) de beclometazonă administrată inhalator echivalează cu aproximativ 10–15 mg/zi de prednison administrat oral, dar efectele sistemice ale beclometazonei sunt mult mai reduse. Ca **reacții adverse** poate produce uscăciunea gurii, creșterea incidenței candidozei orale, disfonie și uneori efecte sistemice (întârzierea creșterii, scăderea densității osoase).

Fluticazona și **budesonidul** au afinitate superioară pentru receptorii steroidieni și timp de legare mai lung, ceea ce face posibilă administrarea mai rară, în general de două ori pe zi. La doze echivalente, au efect terapeutic și efecte secundare comparabile cu ale celorlalți glucocorticoizi inhalatori.

Ciclesonidul este un glucocorticoid de tip promedicament (activat de esterazele bronșice) care produce mult mai rar candidoză și are eficacitate comparabilă cu a celorlalți corticosteroizi inhalatori.

Actualmente, există **preparate tipizate, sub formă de aerosoli, care asociază glucocorticoizi** (fluticazonă sau budesonid) **cu β_2 agoniști**. Astfel de preparate sunt reprezentate de **Seretide** (asociază fluticazonă și salmeterol),

Scanned with OKEN Scanner

Symbicort (asociază budesonidă și formoterol) și **Foster** (asociază formoterol cu beclometazonă).

Glucocorticoizii administrați oral se folosesc îndeosebi la astmaticii care nu răspund la bronhodilatatoare. În exacerbările severe ale astmului, tratamentul se începe de obicei cu o doză orală de 30-60 mg de prednison pe zi (doză medie sau mare). În mod excepțional, se poate înlocui administrarea orală cu administrarea de glucocorticoid injectabil intravenos – exemplu **metilprednisolon (Medrol)**. În ambele situații, doza de glucocorticoid se va reduce după ameliorarea obstrucției bronșice, iar întreruperea administrării se poate face în 5-10 zile, cu scăderea lentă a dozelor de preparat oral (pentru a se evita apariția insuficienței corticosuprarenale) și trecerea la administrarea de glucocorticoizi inhalatori. Ca terapie orală se utilizează **prednison** sau **metilprednisolon (Medrol)**, eventual **prednisolon**. Administrarea îndelungată sau nejustificată de glucocorticoizi orali trebuie evitată, întrucât poate produce deprimarea funcției corticosuprarenale cu **risc crescut de corticodependență**.

Glucocorticoizii administrați injectabil (parenteral) pot fi utili în astmul acut sever (crize severe de astm bronșic). Se folosesc compuși cu acțiune rapidă, de tipul **hemisuccinatului de hidrocortizon** sau **metilprednisolonului sodiu succinat** administrați intravenos. **Hemisuccinatul de hidrocortizon** se utilizează frecvent, putându-se administra în doze de 100-200 mg (uneori până la 500 mg) o dată, injectate lent, care se repetă, dacă este cazul, la intervale de 2-8 ore. Administrarea se poate prelungi 1-2 zile în cazul crizelor severe.

12.1.2. Medicația antileucotrienică

Utilizarea medicației antileucotrienice în tratamentul astmului se justifică prin faptul că astmul cronic este în cea mai mare parte o afecțiune inflamatorie.

Leucotrienele sunt *mediatori ai inflamației*, care rezultă din acțiunea 5-lipoxigenazei asupra acidului arahidonic. Sunt sintetizate de diverse celule inflamatorii din căile respiratorii, inclusiv eozinofile, mastocite, macrofage și bazofile.

Leucotrienele C4, D4, E4, F4 (LTC4; LTD4; LTE4, LTF4) sunt adesea numite *cisteinil leucotriene* datorită prezenței aminoacidului cisteină în structura lor. Acestea sunt implicate în patogenia astmului și a alergiei, inclusiv în producerea bronhospasmului, a hiperreactivității bronșice, a edemului mucoasei bronșice și hipersecreției de mucus. Cisteinil leucotrienele sunt cunoscute ca substanța lent reactivă a anafilaxiei (SRSA). În plus, leucotriena B4 (LTB4) are puternic efect chemotactic pentru neutrofile.

Terapia antileucotrienică se poate realiza prin **inhibitoare ale 5-lipo-oxigenazei** (inhibitoare 5-LOX) care împiedică sinteza de leucotriene și prin **antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene** care inhibă legarea leucotrienei D4 de receptor la nivelul țesuturilor.

Inhibitoarele 5-lipo-oxigenazei sunt reprezentate de **zileuton**, care scade cu 70% sinteza de leucotriene. Este indicat în astmul cronic, în administrare orală. Se absoarbe bine gastrointestinal și este rapid metabolizat. Are timp de înjumătățire de 2-3 ore, ceea ce implică administrarea de 3-4 ori pe zi. Are efect inhibitor enzimatic

Scanned with OKEN Scanner

(inhibă CYP2C9), consecutiv căruia scade epurarea teofilinei și metabolizarea anticoagulantelor orale. Din aceste considerente, în cazul unor astfel de asocieri, se recomandă monitorizarea concentrației serice a teofilinei, respectiv monitorizarea INR-ului. Ca **reacții adverse** produce cefalee, iritația mucoasei gastrice, toxicitate hepatică. Pe durata tratamentului, este necesară monitorizarea enzimelor hepatice, iar administrarea la pacienți cu afecțiuni hepatice este contraindicată.

Dintre **antagoniștii receptorilor pentru leucotriene, montelukastul** este prescris cel mai frecvent. **Montelukast (Singulaire)** este antagonist selectiv al receptorilor pentru leucotriene (cisteinil-leucotrien-receptor 1) de la suprafața celulei. Este cunoscut faptul că niveluri ridicate de cisteinil leucotriene se găsesc în astmul asociat cu rinită alergică, în astmul indus de efort și în astmul indus la aspirină.

Montelukast se administrează pe cale orală, o dată pe zi. La copii, se poate administra începând cu vârsta de 6 luni sub formă de comprimate masticabile sau sub formă de granule. Administrarea orală reprezintă un avantaj, întrucât copiii cooperează mai greu la administrarea preparatelor sub formă de aerosoli. Prin urmare, montelukastul poate reprezenta o alternativă la glucocorticoizii inhalatori (mai ales la copii). Ca ***reacții adverse*** produce ***xerostomie*** și poate produce uneori ***dureri dentare***.

Alți antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene sunt reprezentați de **zafirlukast** (este primul compus din această categorie; poate produce hepatite severe) și **pranlukast.**

Medicația antileucotrienică se utilizează ca **tratament de fond** în astmul bronșic, dar nu este utilă în tratamentul crizei de astm bronșic. Se indică îndeosebi în astmul indus de aspirină, în astmul indus de efort sau în astmul bronșic persistent, asociindu-se de regulă cu bronhodilatatoare și glucocorticoizi inhalatori. Se poate administra un astfel de preparat (de obicei montelukastul) și la pacienți cu astm bronșic ușor care nu acceptă sau au dificultăți în administrarea de glucocorticoizi inhalatori.

12.1.3. Inhibitoarele degranulării mastocitelor

Inhibitoarele degranulării mastocitelor sunt substanțe care acționează îndeosebi prin reducerea inflamației bronșice, utile în tratamentul de fond al astmului bronșic (profilaxia crizelor). Sunt reprezentate prin: **cromolin** cunoscut și sub denumirile de **acid cromoglicic** sau **cromoglicat disodic (Intal, Lomudal), nedocromil** și **ketotifen**. Aceste medicamente inhibă degranularea mastocitelor și, consecutiv, inhibă eliberarea histaminei, leucotrienelor și a altor substanțe ce produc hipersensibilitate bronșică cu bronhospasm. Nu au acțiune bronhodilatatoare și nu sunt la fel de eficiente ca glucocorticoizii inhalatori. Pot fi utile în special la pacienți tineri cu astm alergic.

Cromoglicatul disodic (cromolin) este un derivat sintetic de kelină (substanță de origine vegetală care produce relaxarea musculaturii netede), utilizat doar ca tratament de fond, cu rol în prevenirea crizelor de astm bronșic. Nu este util în timpul crizelor de astm bronșic. Se administrează în aerosoli, preferabil prin utilizarea nebulizatoarelor, fiind util și la copii. În plus, este utilizat în aplicații locale în rinita și

Scanned with OKEN Scanner

conjunctivita alergică și se administrează oral în mastocitoza sistemică, unde combate crampele abdominale și diareea cauzate de activarea mastocitelor aflate în exces la nivelul mucoasei gastrointestinale. Ca **reacții adverse** poate produce tuse, greață, uscăciunea gurii, chiar bronhospasm (se asociază un simpatomimetic) și congestie nazală.

Nedocromilul este un derivat înrudit cu acidul cromoglicic, cu acțiune antiinflamatoare intensă și efecte asemănătoare acestuia. Se administrează inhalator și nu are toxicitate sistemică. În administrare locală, este util și în tratamentul rinitelor și conjunctivitelor acute.

Ketotifenul (Zaditen; Ketof) are acțiune și eficacitate asemănătoare cromoglicatului și asociază efect antialergic prin blocarea receptorilor histaminergici H_1. La astmatici, beneficiul devine evident abia după 6-12 săptămâni de tratament. Are avantajul administrării orale (comprimate; sirop – pentru copii). Se poate utiliza și în administrări topice în conjunctivitele alergice. Reacția adversă majoră este sedarea, mai importantă în prima săptămână de tratament, la care se adaugă uscăciunea gurii, constipație și uneori creștere în greutate. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sedative sau hipnotice, iar asocierea cu antidiabetice orale poate provoca trombocitopenie.

12.1.4. Bronhodilatatoarele

Bronhodilatatoarele reprezintă o **medicație uzuală** în astmul bronșic, în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) și în alte afecțiuni respiratorii care implică bronhospasm (unele forme de bronșită). În funcție de mecanismul de acțiune se pot grupa în: **bronhodilatatoare simpatomimetice, bronhodilatatoare parasimpatolitice** și **bronhodilatatoare musculotrope**.

12.1.4.1. Bronhodilatatoarele simpatomimetice

Simpatomimeticele produc relaxarea musculaturii netede bronșice, predominant la nivelul bronhiilor mici, prin stimularea receptorilor β_2-adrenergici sau prin creșterea eliberării de catecolamine din terminațiile nervoase, înlăturând complet răspunsul bronhoconstrictor precoce.

Mecanismul responsabil de bronhodilatație constă în fixarea agonistului adrenergic pe receptorii β_2 celulari (cuplați cu proteina Gs) urmată de activarea adenilatciclazei, creșterea concentrației intracelulare de AMPc, activarea protein-kinazelor și scăderea concentrației de Ca^{2+} citoplasmatic (va fi pe de o parte sechestrat în depozitele intraceluare, iar pe de altă parte scos în afara celulei), cu inhibarea consecutivă a mecanismului contractil la nivelul mușchiului neted bronșic și bronhodilatație.

În funcție de mecanismul de acțiune și selectivitatea față de receptorii adrenergici, se pot grupa în:

- **simpatomimetice β_2 selective** – salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, terbutalină, orciprenalină;
- **simpatomimetice β neselective** – izoprenalină;
- **simpatomimetice cu spectru larg** – adrenalină;
- **simpatomimetice cu acțiune mixtă (directă și indirectă)** – efedrina.

Scanned with OKEN Scanner

De menționat că selectivitatea față de receptorii adrenergici se corelează cu structura chimică a acestor compuși.

Ca **reacții adverse**, bronhodilatatoarele simpatomimetice pot produce: tahicardie, tulburări de ritm, favorizarea sau agravarea ischemiei miocardice (prin stimulare β_1 cardiacă), tremor al extremităților (prin stimulare β_2 de la nivelul fibrelor musculare striate), nervozitate și stări anxioase (prin stimularea adrenergică centrală), hiperglicemie și hipokaliemie. Chiar pentru preparatele β_2 selective este posibilă stimulare cardiacă, datorată probabil stimulării simpatice reflexe secundare vasodilatației β_2-adrenergice. Pentru **simpatomimeticele neselective**, se adaugă reacții adverse determinate de stimularea concomitentă a receptorilor α și β_1. În cazul preparatelor β_2 selective administrate inhalator, reacțiile adverse sunt reduse la doze obișnuite, dar la doze mari pot să apară tremor al extremităților și creșterea excitabilității nervoase. Utilizarea îndelungată a simpatomimeticelor bronhodilatatoare poate determina **toleranță** cu scăderea duratei efectului bronhodilatator, explicată prin scăderea numărului de receptori adrenergici de la nivel bronșic. Toleranța este înlăturată rapid prin administrarea de glucocorticoizi, care refac reactivitatea bronșică. Se discută despre variații genetice ale receptorului β care ar face ca riscul de reacții adverse să fie diferit la pacienții astmatici, iar studii farmacogenetice privind tratamentul pacienților cu astm ar putea conduce la așa numita „terapie personalizată".

Simpatomimeticele pot fi folosite în astmul bronșic **ca tratament al crizei de astm** (medicație de salvare) sau ca **tratament de fond** (medicație de control).

Salbutamolul (Ventolin, Albuterol), derivat de saligenină, este agonist β_2 selectiv, utilizat frecvent în tratamentul astmului. După administrarea inhalatorie, efectul se instalează rapid, după aproximativ 15 minute, și durează 3-4 ore. Salbutamolul se utilizează îndeosebi ca tratament al crizei ușoare/medii de astm bronșic. Poate fi util și ca tratament de fond, dar necesită administrare la 4-6 ore, actualmente fiind preferați agoniștii β_2 cu durată lungă de acțiune. Administrarea orală, sub formă de comprimate obișnuite sau sub formă de comprimate cu eliberare prelungită (comprimate retard), este indicată în formele mai severe de astm. Determină însă frecvent reacții adverse (tremor, tahicardie, mai rar cefalee, epigastralgii).

Salmeterolul (Serevent) este un compus înrudit cu salbutamolul, fiind un agonist β_2 cu selectivitate marcată și cu efect de lungă durată (aproximativ 12 ore). Efectul de lungă durată se explică prin liposolubilitate crescută și probabil prin formarea unor complexe stabile cu mediul hidrofob din jurul receptorilor β_2. Este util în tratamentul de fond al astmului bronșic, administrat inhalator, 1-2 pufuri de două ori pe zi, dar nu este eficace în tratamentul crizelor. Ca tratament de fond, este mai eficient decât salbutamolul, scăzând exacerbările nocturne, ameliorând funcția pulmonară și calitatea vieții pacientului. Selectivitatea β_2 fiind mai mare, efectele secundare cardiace sunt minime. Rareori, produce tremor, hiperglicemie, hipopotasemie și uneori ***dureri dentare***. În tratamentul de fond al astmului, se asociază frecvent cu glucocorticoizi inhalatori. Există chiar un preparat tipizat care asociază salmeterol și fluticazonă (glucocorticoid) numit **Seretide diskus.**

Formoterolul (Pneumera) este un agonist β_2 asemănător cu salmeterolul, util tot în tratamentul de fond al astmului. Durata lungă de acțiune (12 ore) este atribuită

Scanned with OKEN Scanner

faptului că fiind liposolubil se acumulează în membranele celulare, de unde treptat devine disponibil pentru acțiunea pe receptorii adrenergici. Se utilizează îndeosebi în asociere cu un glucocorticoid inhalator, sub formă de preparate tipizate de tipul **Symbicort** și **Foster.** Preparatul **Symbicort** asociază formoterol și budesonidă. Este util în special ca tratament de fond, scăzând necesarul de glucocorticoizi administrați sistemic, dar și ca tratament al crizei (medicație de salvare). Preparatul **Foster** asociază formoterol cu beclometazonă. Are indicații similare cu ale Symbicortului.

Fenoterolul (Berotec) este derivat de rezorcinol cu efect predominant β_2 selectiv. Se administrează inhalator ca tratament al crizei (un puf, repetând dacă e cazul după cinci minute) sau ca tratament de fond, 1-2 pufuri de 2-3 ori pe zi. În cazul administrării inhalatorii, reacțiile adverse sunt minore. În asociere cu ipratropiu (bronhodilatator parasimpatolitic), realizează preparatul tipizat **Berodual**, administrat inhalator.

Terbutalina (Brycanil), derivat de rezorcinol, are acțiune parțial β_2 selectivă. Administrată inhalator, asigură o mai bună selectivitate β_2 decât în administrarea injectabilă (subcutanat) sau orală. Se poate utiliza inhalator în tratamentul crizelor de astm bronșic sau în tratamentul de întreținere. Nu determină toleranță, tratamentul putându-se continua câteva luni. Injectarea se recomandă în tratamentul crizelor severe. Reacțiile adverse sunt minime pentru calea inhalatorie (tremor – mai frecvent la vârstnici; uneori palpitații, tahicardie, neliniște), dar sunt relativ frecvente pentru administrarea orală. În cazul administrării injectabile, reacțiile adverse sunt similare cu cele produse de adrenalină. Terbutalina, în administrare intravenoasă sau subcutanată, este folosită și la gravide cu travaliu prematur pentru a inhiba contracțiile uterine, fiindcă stimularea receptorilor β_2 de la nivel uterin determină relaxarea uterului și înlăturarea contracțiilor uterine.

Orciprenalina (Astmopent, Metaproterenol) este analog rezorcinol al izoprenalinei, cu durată de acțiune mai lungă decât izoprenalina. Administrarea pe cale inhalatorie conferă β_2 selectivitate. Actualmente, se administrează limitat.

Izoprenalina (Isoproterenol, Bronhodilatin) este **agonist β neselectiv** cu structură catecolaminică. Stimulează atât receptorii β_2 de la nivelul bronhiilor și vaselor (produce bronhodilatație utilă la astmatici) cât și receptorii β_1, ceea ce determină stimularea cordului, creșterea frecvenței cardiace, palpitații și aritmii posibil severe. Se folosește limitat în tratamentul astmului, preferabil inhalator. Este absolut contraindicată la pacienții care asociază tulburări de ritm sau boală cardiacă ischemică și contraindicată relativ la cei cu hipertensiune arterială, hipertiroidism și diabet.

Adrenalina (epinefrina) este simpatomimetic cu spectru larg și se utilizează relativ rar. Este indicată doar în crizele de astm la care agoniștii inhalatori nu au fost eficienți. Se administrează injectabil subcutanat, 0,2-0,5 mg o dată (0,2- 0,5 ml din soluția 1‰). Produce bronhodilatație și scade congestia mucoasei bronșice (prin efect α agonist la nivelul vaselor din mucoasă), liniștind rapid criza de astm. **Reacțiile adverse** sunt numeroase și relativ severe, îndeosebi cardiace (tahiaritmii, crize anginoase și hipertensiune arterială). Hipertiroidismul și vârsta înaintată impun prudență.

Scanned with OKEN Scanner

Efedrina, neurosimpatomimetic cu spectru larg, are efect bronhodilatator moderat, dar prelungit. Are durată de acțiune mai lungă decât adrenalina și efecte centrale mai pronunțate. Efectele adverse (similare cu ale adrenalinei) și tahifilaxia îi limitează utilizarea. Se poate administra în unele cazuri pe cale orală seara, pentru a preveni wheezing-ul nocturn. Ca **reacții adverse** produce îndeosebi stimulare nervos centrală cu anxietate și insomnie. Datorită dezvoltării compușilor mai eficienți de tip agoniști β_2-selectivi, efedrina este acum utilizată rar în tratarea astmului.

Pentru **tratamentul astmului bronșic**, se preferă agoniștii β_2 selectivi administrați inhalator. Ca *tratament în criză*, este utilizat frecvent salbutamolul (Ventolin) administrat inhalator. Ca *tratament de fond*, sunt preferați agoniști β_2-selectivi cu acțiune lungă (12 ore) de tipul salmeterol și formoterol, asociați de regulă cu un glucocorticoid inhalator. Salmeterolul și formoterolul au liposolubilitate crescută, ceea ce le conferă de fapt durata lungă de acțiune, iar în asociere cu corticosteroizi inhalatori îmbunătățesc controlul astmului. *Asocierea glucocorticoizilor cu agoniști* β_2 are efect sinergic, întrucât fiecare compus îmbunătățește efectul celuilalt. În plus, corticosteroizii pot proteja față de fenomenul de desensibilizare a receptorilor β_2 și contribuie la limitarea remodelării bronșice din astm.

Există și **agoniști β_2 cu acțiune foarte lungă**, reprezentați de **indacaterol și alți compuși înrudiți (olodaterol, vilanterol, bambuterol)**, care se administrează inhalator doar o dată pe zi. Utilizarea **indacaterolului** este indicată doar în BPOC. Se poate utiliza singur, sub forma preparatului comercial **Onbrez breezhaler** sau ca *asociere de indacaterol cu glicopironiu* (un antagonist al receptorilor muscarinici) sub forma preparatului tipizat numit **Ultibro breezhaler**. Cele două preparate care conțin indacaterol **nu** sunt indicate în astmul bronșic, deoarece au risc crescut de reacții adverse grave, inclusiv de deces prin astm. Se discută despre posibila utilizare în astm a unei asocieri de indacaterol și glucocorticoid inhalator.

12.1.4.2. Bronhodilatatoarele parasimpatolitice

Bronhodilatatoarele parasimpatolitice numite și „anticolinergice" au efect predominant asupra bronhiilor mari. Se comportă ca **antagoniști ai receptorilor muscarinici de la nivelul bronhiilor.** Ca urmare, inhibă competitiv acțiunea acetilcolinei și blochează doar efectele mediate de activitatea vagală, respectiv bronhospasmul, creșterea secreției de mucus și degranularea mastocitară. Acest aspect limitează oarecum utilitatea acestor compuși în prevenirea bronhospasmului. Blocarea receptorilor muscarinici scade activitatea guanilat-ciclazei, iar intracelular se modifică echilibrul nucleotizilor în favoarea GMPc.

Atropina are efecte bronhodilatatoare modeste, dar determină creșterea vâscozității secrețiilor bronșice prin efectul antisecretor și scăderea clearance-ului muco-ciliar. Ca urmare, este rar folosită la pacienții astmatici. De fapt, descoperirea atropinei ca bronhodilatator s-a făcut pornind de la faptul că în India s-a observat că folosirea frunzelor din *Datura stramonium* (laur) era utilă la pacienți astmatici. Mai târziu, s-a descoperit **ipratropiul**, un analog al atropinei, care se absoarbe puțin după administrare inhalatorie și ca urmare nu are efecte sistemice importante. Descoperirea **ipratropiului** a dus la creșterea interesului pentru bronhodilatatoarele din categoria agenților antimuscarinici. Utilizarea

Scanned with OKEN Scanner

acestora este benefică în special pentru pacienții care au contraindicații la agoniști β administrați inhalator.

Ipratropiul bromură (Ipravent) este un derivat cuaternar de amoniu al atropinei, folosit ca bronhodilatator. La nivelul receptorilor muscarinici din mușchiul neted bronșic, are efect antagonist și limitează eliberarea mediatorilor din mastocite. Având moleculă polară, se absoarbe puțin și nu are efect la nivelul sistemului nervos central. Se administrează în aerosoli, 1-2 pufuri de trei ori pe zi, crescându-se la nevoie doza zilnică până la 12 pufuri/zi. Se poate utiliza în tratamentul crizei de astm, ca alternativă de tratament pentru pacienții la care nu se pot administra β_2 agoniști (coronarieni, hipertensivi etc.). Se indică și în tratamentul exacerbărilor severe (în asociere cu β_2 agoniști). Este de elecție în bronhospasmul indus de β-blocante. Utilizarea ca medicație de fond în tratamentul astmului bronșic nu este fondată actualmente. Efectul este limitat la nivelul bronhiilor. De aceea, la doze terapeutice, nu are efecte cardiovasculare, oculare sau asupra fluxului urinar. **Reacțiile adverse** sunt puțin semnificative – ***gust amar*** care diminuează uneori complianța la tratament și ***uscăciunea gurii***. Asocierea cu agoniști β_2 este posibilă, existând preparate tipizate administrate inhalator – de tipul preparatului **Berodual** (asociază ipratropiu și fenoterol). Astfel de preparate sunt utile și în tratamentul BPOC sau al bronșitei cronice.

Tiotropiu, utilizat ca **bromură de tiotropiu (Spiriva)** este un anticolinergic cu durată de acțiune lungă (24 de ore), administrat inhalator în doză zilnică unică, util în special în BPOC. Se poate asocia cu agoniști β-adrenergici sau cu teofilină.

Oxitropiu (oxitropiu bromid) are proprietăți asemănătoare ipratropiului și se administrează inhalator de 2 ori pe zi.

Alți agenți antimuscarinici cu acțiune de lungă durată sunt reprezentați de **glicopironiu, aclidinium** și **umeclidinium**.

Glicopironiu este un antagonist al receptorilor muscarinici cu acțiune de lungă durată și cu selectivitate mare pentru receptorii M_3 de la nivelul bronhiilor. Se administrează inhalator, *în asociere cu indacaterolul*, sub forma preparatului **Ultibro (Ultibro breezhaler)**, o dată pe zi. **Ultibro** se utilizează ca tratament de întreținere în BPOC.

Aclidinium și umeclidinium sunt indicați în tratamentul de întreținere al pacienților cu BPOC. Se pot administra și sub formă de preparate care includ un simpatomimetic β_2 cu durată lungă de acțiune.

12.1.4.3. Bronhodilatatoarele musculotrope

Bronhodilatatoarele musculotrope acționează direct pe musculatura netedă bronșică. Sunt reprezentate în principal de **teofilină**, care este un alcaloid din clasa metilxantinelor. Metilxantinele provin din ceai, cafea și cacao și sunt reprezentate de teofilină, teobromină și cofeină. Utilizarea teofilinei în tratamentul astmului este oarecum limitată de reacțiile adverse, de faptul că există diferențe individuale de metabolizare și posibilitatea apariției de interacțiuni medicamentoase.

Teofilina are efect bronhodilatator și asociază efect antiinflamator și imunomodulator, plus efecte adiționale benefice pentru pacientul astmatic (stimularea respirației, creșterea contractilității diafragmului, creșterea clearance-ului

Scanned with OKEN Scanner

muco-ciliar). Bronhodilatația este urmarea acțiunii directe asupra musculaturii netede bronșice, fiind inferioară celei produse de agoniști β_2.

Deși teofilina este utilizată în tratamentul astmului de mai bine de 70 de ani, *mecanismul de acțiune nu este complet clarificat.* **Acțiunea teofilinei și a xantinelor s-ar realiza prin:**

- inhibarea receptorilor membranari pentru adenozină;
- inhibarea izoenzimelor fosfodiesterazei (fosfodiesteraza III și IV). Fosfodiesteraza are rol în metabolizarea AMPc, iar inhibarea acesteia produce creșterea disponibilului intracelular de AMPc și consecutiv bronhodilatație;
- efect antiinflamator și imunomodulator datorat diminuării acțiunii LTD4 asupra receptorilor specifici și blocării eliberării de substanțe proinflamatorii din mastocite, ca urmare a antagonizării receptorilor pentru adenozină. Inhibarea fosfodiesterazei IV ar fi implicată în reducerea producerii de citokine și chemokine, cu scăderea migrării și activării celulelor imune;
- posibil prin inhibarea activității prostaglandinelor.

Alte efecte ale teofilinei constau în îmbunătățirea contractilității mușchilor scheletici și diafragmului (contribuie astfel la diminuarea dispneei), efecte cardiovasculare (efect inotrop pozitiv, iar la doze mari efect cronotrop pozitiv), vasodilatație sistemică cu vasoconstricție cerebrală, stimularea secreției gastrice, creșterea diurezei (efect diuretic moderat), stimulare nervos centrală și posibilă stimulare a respirației (prin creșterea sensibilității centrului respirator la CO_2).

Teofilina, fiind puțin solubilă în apă, se folosește sub formă de preparate orale sau ca sare etilen-diaminică, cunoscută sub denumirea de **aminofilină (Miofilin)**. **Aminofilina** (conține 85% teofilină) are solubilitate crescută și se poate administra atât oral, cât și injectabil intravenos (i.v.).

Absorbția diferitelor preparate de teofilină este afectată de alimente, putând să apară fluctuații mari ale concentrației plasmatice. Se leagă în proporție de 60% de proteinele plasmatice și se metabolizează hepatic, implicând sistemul enzimatic microzomal P450. Consecutiv, apar **interacțiuni medicamentoase**. Astfel, substanțele cu efect inductor enzimatic de tipul fenitoinei, fenobarbitalului, carbamazepinei și rifampicinei cresc metabolizarea teofilinei și îi reduc concentrația sangvină. Alte substanțe (alcoolul, cimetidina, propranololul, zileutonul), inclusiv cele antibacteriene utilizate și în stomatologie (eritromicina, ciprofloxacina) cresc concentrația serică a teofilinei și timpul de înjumătățire al acesteia. Toxicitatea teofilinei, în condiții obișnuite, depinde de doză.

Ca **reacții adverse** pot să apară greață, vomă, disconfort abdominal, cefalee, insomnie, modificări metabolice (hipopotasemie, hiperglicemie, tulburări acido-bazice), iar la doze mari apar convulsii (sunt rezistente la terapia anticonvulsivantă) și manifestări cardiace (palpitații, aritmii).

Teofilina și **aminofilina (Miofilin)**, administrate oral, se utilizează în **tratamentul de fond** al astmului bronșic, în asociere cu corticosteroizi inhalatori. Se folosesc îndeosebi preparate retard de teofilină, în doze de 500-700 mg/zi (fracționat) pentru adult sau se folosesc doze echivalente de aminofilină. La fumători și la copii, sunt necesare în general doze mai mari. Este preferabil ca doza zilnică să se poată ajusta în funcție de concentrația plasmatică de teofilină. Administrarea aminofilinei **în criza de astm bronșic** este actualmente controversată, fiind folosită numai

Scanned with OKEN Scanner

când nu s-a obținut efectul scontat cu β_2 simpatomimetice pe cale inhalatorie sau subcutanată. În astfel de situații, se recomandă administrarea în perfuzie intravenoasă continuă, iar dacă acest lucru nu este posibil se administrează i.v. lent (în 10-15 minute) sub supraveghere medicală.

Teofilina este **contraindicată** la pacienți cu epilepsie, infarct miocardic acut sau alergie la teofilină. Necesită prudență dacă se utilizează la cardiaci, hipertensivi, pacienți cu afecțiuni hepatice, hipertiroidieni, vârstnici și nou-născuți. Ulcerul gastric sau duodenal constituie contraindicație relativă.

Roflumilast (Daxas) este inhibitor al fosfodiesterazei 4 și împiedică degradarea AMPc. Produce bronhodilatație și scade numărul de exacerbări în BPOC. Determină însă reacții adverse care constau în modificări ale dispoziției sau comportamentului, mergând până la idei sau tentative de suicid, plus insomnie, anxietate și scădere în greutate. Poate fi utilizat ca tratament de întreținere în forme severe de BPOC. Se administrează oral, sub formă de comprimate.

12.1.5. Alte medicamente utilizate în tratamentul astmului bronșic

Metotrexatul, un chimioterapic antineoplazic și imunosupresor, se folosește în unele cazuri ca adjuvant în tratamentul astmului sever cortico-dependent. Se administrează în doze mici, la care predomină efectul antiinflamator. Asocierea metotrexatului la glucocorticoizi poate permite scăderea dozelor de glucocorticoizi cu până la 25%. Metotrexatul poate induce leucopenie. De aceea, pacientul trebuie monitorizat prin efectuarea hemoleucogramei.

Anticorpii monoclonali anti-IgE sunt rezervați pentru tratamentul astmului bronșic sever care nu poate fi controlat prin corticosteroizi asociați cu β_2 agoniști. Sunt reprezentați de **omalizumab** și de alți compuși din categoria anticorpilor monoclonali.

Omalizumab este indicat pentru astmul sever de cauză alergică. Acționează prin împiedicarea legării IgE de mastocite și evitarea consecutivă a degranulării mastocitare. În plus, inhibă sinteza IgE de către limfocitele B. Se administrează injectabil subcutanat la fiecare 2-4 săptămâni. Scade răspunsul bronhoconstrictor la alergen și scade concentrația plasmatică de IgE la niveluri nedetectabile. Concomitent, reduce frecvența și severitatea exacerbărilor, cu scăderea necesarului de corticosteroizi. În plus, s-a dovedit eficient în urticaria cronică recurentă și în alergia la arahide.

Mepolizumab, **reslizumab** și **benralizumab** sunt compuși mai noi din categoria anticorpilor monoclonali. Este cunoscut faptul că procentul de eozinofile activate este mai crescut în astmul sever, iar recrutarea eozinofilelor la nivelul căilor aeriene și activarea lor se datorează unor citokine de tipul IL-5 (interleukină 5) și unor chemokine secretate în principal de limfocitele Th2 (T helper de tip 2). **Mepolizumab** și **reslizumab** vizează interleukina 5 (IL-5), iar **benralizumab** vizează receptorul pentru interleukina 5. Acești anticorpi monoclonali sunt indicați în forme de astm sever sau în astmul cu eozinofilie.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru medicul stomatolog

În cazul pacientului astmatic, medicul stomatolog trebuie să cunoască istoricul acestuia, inclusiv date legate de evoluția și severitatea astmului – exacerbări severe, comorbidități cardio-vasculare. O măsură utilă ar fi ca în momentul programării la stomatolog să i se indice pacientului să-și aducă cu el medicamentele pe care le utilizează în tratamentul astmului. Este necesar să se ia în considerare aspecte privind particularități ale utilizării unor medicamente necesare în actul stomatologic la un pacient astmatic. Trebuie să se aibă în vedere că este posibil ca unii pacienți astmatici să nu poată tolera poziția orizontală în scaunul dentar pe o perioadă lungă de timp.

Este util ca stomatologul să știe dacă pacientul folosește **corticosteroizi**, pe ce cale îi administrează sau dacă a luat un astfel de tratament în ultimele 6-12 luni. Dacă pacientul este sub tratament corticosteroid sistemic, medicul stomatolog trebuie să aibă în vedere posibila apariție a unor manifestări de hipofuncție corticosuprarenală consecutivă stresului indus de procedura dentară. Dacă pacientul utilizează corticosteroizi inhalatori, îi va reaminti faptul că după fiecare administrare inhalatorie trebuie să-și clătească gura pentru a îndepărta resturile de glucocorticoizi, prevenind astfel apariția candidozei orale.

Pentru pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC), trebuie avut în vedere faptul că au hipoxie, iar hipoxia poate provoca unele complicații orale și determina dificultăți în vindecarea post-operatorie și în combaterea infecțiilor orale. Faptul că astfel de pacienți respiră frecvent pe gură poate determina xerostomie. La aceste aspecte se adaugă faptul că acești pacienți folosesc constant medicamente de tipul anticolinergice și/sau β-simpatomimetice administrate inhalator, care produc la rândul lor xerostomie. O altă problemă este că fumatul reprezintă factor de risc atât pentru BPOC, cât și pentru neoplaziile orale. Prin urmare, este necesar ca și medicul stomatolog să insiste asupra necesității întreruperii fumatului.

Factorii emoționali joacă un rol activ în precipitarea sau exacerbarea simptomelor respiratorii, inclusiv a celor de tip astmatic. De aceea, stomatologul trebuie să combată frica și anxietatea față de actul stomatologic. Dacă este necesară sedarea pre- sau postintervențională, se poate utiliza de primă alegere **hidroxizinul**, iar ca alternativă **diazepamul** sau altă benzodiazepină. Dacă pacientul este în tratament cu **teofilină**, eventual **efedrină** (ambele stimulează SNC), sunt necesare doze mai mari din medicamentul utilizat pentru sedare.

Actul stomatologic implică adesea utilizarea antibioticelor. Ca urmare, trebuie avute în vedere **posibilele interacțiuni medicamentoase între unele antiastmatice și unele antibiotice**. Astfel, utilizarea concomitentă a eritromicinei și teofilinei duce la creșterea concentrației plasmatice a teofilinei, necesitând scăderea dozelor de teofilină.

În ceea ce privește **utilizarea analgezicelor**, trebuie avut în vedere că există pacienți cu astm indus de aspirină, care de fapt nu tolerează nici alte antiinflamatoare nesteroidiene. Ca urmare, se va evita administrarea acidului acetilsalicilic (inclusiv a preparatelor care includ acid acetilsalicilic) la pacienții cu intoleranță la aspirină sau cu polipoză nazală, întrucât este posibil să declanșeze rapid criză de astm (în câteva minute până la ore după ingestia preparatului). Analgezicele care

Scanned with OKEN Scanner

se pot utiliza pentru pacienții cu astm și alergie la aspirină sunt **paracetamolul (acetaminofenul)** sau unele analgezice opioide – respectiv **hidrocodona**. În cazul utilizării opioidelor ca analgezice, se va avea în vedere că dozele mari, în special de **petidină** și **morfină**, pot induce bronhoconstricție ca urmare a acțiunii histaminoeliberatoare. Este necesară evitarea administrării acestor opioide în special la pacienții astmatici supuși anesteziei.

Stomatologul va trebui să aibă în vedere că **materialele dentare** care conțin pulberi sau chiar **talcul** utilizat pentru mănuși pot determina bronhospasm dacă sunt inhalate.

Prin urmare, producerea unei crize de astm în cabinetul stomatologic este foarte posibilă. Din aceste considerente, **medicul stomatolog trebuie să poată aplica la nevoie tratamentul crizei de astm bronșic**. Acesta constă în β_2-adrenergic administrat inhalator – preferabil **salbutamol** 1-2 pufuri; se poate repeta dacă este cazul după 20-30 de minute. Dacă răspunsul este slab sau incomplet, se poate adăuga glucocorticoid inhalator sau anticolinergic inhalator. Pentru *crizele severe* este necesară medicație injectabilă – după caz – **hemisuccinat de hidrocortizon**, **aminofilină** sau, dacă nu există contraindicații, **adrenalină** injectabilă subcutanat în doză de 0,2-0,5 mg o dată. Și din acest punct de vedere se justifică necesitatea de a se spune pacientului să aibă asupra sa medicația inhalatoare, atunci când ajunge în cabinetul stomatologic.

12.2. Medicamentele antitusive

Medicamentele antitusive reprezintă o medicație simptomatică care **calmează tusea neproductivă** cauzată de iritația traheală sau bronșică. Efectul antitusiv se datorează în special **deprimării formațiunilor centrale ale reflexului de tuse** (centrul tusei). Este un efect intens și util în tusea iritativă, cu caracter trenant. Astfel de medicamente sunt considerate **antitusive cu acțiune centrală**. Este posibilă și o **acțiune periferică**, de diminuare a sensibilității receptorilor senzitivi din mucoasa căilor aeriene, care produce un efect antitusiv mai slab, dar util în tusea ușoară, ocazională. În acest mod acționează **ceaiurile** (prin mucilagiile pe care le conțin), fiind astfel utile în tusea ușoară; exemplu – ceaiul de tei. Medicamentele antitusive trebuie folosite numai în tusea seacă, iritativă. Nu sunt utile în tusea productivă, întrucât reflexul de tuse contribuie la drenarea și curățarea căilor traheobronșice. Un agent antitusiv ideal ar trebui să scadă frecvența și intensitatea tusei, dar să permită totuși eliminarea adecvată a secrețiilor excesive din tractul respirator. Asocierea medicamentelor antitusive cu cele expectorante este în general contraindicată.

Codeina (3-metilmorfină; alcaloid fenantrenic din opiu), obținută ulterior și prin sinteză, deprimă selectiv centrul tusei, având efect antitusiv marcat. Este opioidul utilizat cel mai frecvent pentru suprimarea tusei. La doze uzuale, nu deprimă semnificativ centrul respirator și nu are risc important de dependență. Doza antitusivă

Scanned with OKEN Scanner

este de 15-20 mg o dată, cu posibilitatea repetării de 3-4 ori/zi. Are și **acțiune analgezică moderată** pentru care se folosește în diferite asociații antinevralgice. Ca **reacții adverse** poate produce: uscarea secrețiilor bronșice și bronhospasm, deprimare respiratorie ușoară și constipație. Trebuie evitată la bolnavii cu astm bronșic sau insuficiență respiratorie, precum și la vârstnici. Se evită la copiii mici, întrucât la doze mari poate produce convulsii. Supradozajul poate duce la depresie respiratorie, convulsii, hipotensiune și tahicardie.

Hidrocodona este derivat de codeină, cu efecte antitusive asemănătoare. Ca reacții adverse poate determina greață, constipație și amețeli. Dacă se utilizează pe termen lung, este necesară combaterea constipației prin administrare de lactuloză.

Noscapina este tot alcaloid din opiu, dar cu structură izochinolinică. Are acțiune antitusivă, acțiune slabă bronhodilatatoare și de stimulare a respirației. Nu are efect analgezic și nu provoacă dependență. Este un antitusiv eficient, cu puține reacții adverse.

Dextrometorfanul (Tussin forte) este un opioid de sinteză care deprimă selectiv centrul tusei, fără a deprima respirația, fără a diminua motilitatea cililor sau a prezenta risc de dependență. La doze terapeutice (doze antitusive), nu are acțiune analgezică, iar efectele secundare sunt minime. Nu produce dependență. Este adesea utilizat în asociere cu bronhodilatatoare, antihistaminice și expectorante.

Opiul și **morfina** acționează prin deprimarea semnificativă a centrului tusei, dar prezintă risc de dependență, fiind rezervate unor situații speciale în care asocierea efectului antitusiv cu cel analgezic și sedativ este utilă – fracturi de coaste, pneumotorax masiv, hemoptizii, unele cazuri de cancer pulmonar.

Clofedanolul, derivat sintetic din grupa fenilalchilaminelor, are efect antitusiv moderat, dar prelungit.

Pentoxiverina (Sedotussin) și **oxeladina (Paxeladin)** sunt derivați sintetici neopioizi cu efect antitusiv central.

Alte antitusive sunt reprezentate de **glaucină, butamirat** și **benzonatat.**

Glaucina este alcaloid non-opioid care asociază efect slab sedativ și analgezic. **Butamiratul (Sinecod)** – asociază efect antitusiv și bronhodilatator. **Benzonatatul** are structură asemănătoare anestezicelor locale de tip esteric (benzocaină, tetracaină) și asociază mecanism antitusiv central și periferic. Ca reacții adverse poate determina greață, constipație, cefalee, somnolență și vertij.

12.3. Medicamentele expectorante

Expectorantele sunt medicamente care favorizează expectorația fie prin **stimularea secreției traheo-bronșice** (expectorante secreto-stimulante), fie prin **fluidificarea acesteia** (expectorante secretolitice). În plus, pot avea acțiune de stimulare a motilității ciliare și a peristaltismului bronșic. Se indică în tratamentul diverselor afecțiuni respiratorii care se însoțesc de **tuse productivă.**

Scanned with OKEN Scanner

12.3.1. Expectorantele secreto-stimulante

Expectorantele secreto-stimulante stimulează activitatea glandelor seroase din mucoasa bronșică și cresc astfel cantitatea de apă din componența secrețiilor bronșice. Acționează fie prin **acțiune reflexă**, fie prin **acțiune directă**. Expectorantele cu **acțiune reflexă** (clorura de amoniu, ipeca, plante ca *Primula*, *Senega* etc.) administrate oral produc iritație slabă a mucoasei gastrice, ceea ce declanșează reflex hipersecreție traheo-bronșică. Cele cu **acțiune directă** (iodurile) se absorb și apoi se elimină parțial prin mucoasa bronșică, acționând asupra celulelor secretorii de la acest nivel.

Clorura de amoniu, administrată oral în doze de 0,3 g de 4-5 ori/zi, **stimulează reflex secreția bronșică**. Reprezintă un expectorant utilizat în mod tradițional. Se absoarbe bine digestiv. Asociază proprietăți acidifiante și diuretice slabe. La doze mari, poate produce acidoză metabolică. Este **contraindicată** în uremie, insuficiență hepatică severă, insuficiență renală gravă și stări de acidoză.

Iodurile (iodura de sodiu, iodura de potasiu) au **atât acțiune directă** (se elimină prin secrețiile bronșice), **cât și reflexă** (irită mucoasa gastrică). Iodurile fluidifică secrețiile vâscoase și aderente, fiind utile în bronșite cronice, bronșiectazii și astm bronșic. Tradițional, se utilizează **iodura de potasiu.**

Ca **reacții adverse** pot produce greață, vomă (prin iritație gastrică) sau fenomene de iodism, care apar la idiosincrazici sau după utilizare îndelungată și se caracterizează prin catar oculo-nazal, rash cutanat, febră, parotidită, tumefierea glandelor lacrimale, cefalee, interferarea funcției tiroidiene sau mărirea de volum a tiroidei, erupții acneiforme, rar anafilaxie. Iodurile se utilizează obișnuit în doze de 0,3 g de 4 ori/zi. Sunt contraindicate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară (deoarece acțiunea lor congestivă poate favoriza activarea bolii) și la persoanele cu intoleranță la iod. Trebuie evitate la copii. Interferează cu testele tiroidiene.

Guaifenesina (Trecid) ușurează expectorația, scade frecvența și intensitatea tusei, reduce disconfortul toracic. Se utilizează sub formă de comprimate sau intră în compoziția diferitelor siropuri. Ocazional, poate determina greață sau diverse tulburări gastrointestinale.

Alte expectorante secreto-stimulante sunt reprezentate de **ipeca** și **plante ce conțin glicozide saponinice** (*Primula*, *Senega* etc.). Acestea acționează prin mecanism reflex. **Ipeca** (rădăcina uscată de *Ipecacuanha*) se utilizează în doze mici, sub formă de infuzie sau decoct.

12.3.2. Expectorantele secretolitice

Expectorantele secretolitice sunt medicamente care acționează direct asupra mucusului și produc **fluidificarea și scăderea vâscozității secrețiilor bronșice.** Sunt reprezentate prin: **mucolitice; enzime proteolitice; agenți tensioactivi și hidratanți ai secrețiilor.**

12.3.2.1. Mucoliticele

Sunt substanțe care fluidifică secrețiile bronșice și ușurează expectorația, ca urmare a ruperii unor legături care mențin agregarea moleculelor proteoglucidice ce formează mucusul. Consecutiv, se produc fluidificarea secrețiilor și ușurarea expectorației.

Scanned with OKEN Scanner

Acetilcisteina (ACC 200, ACC 600, Fluimucil) este un derivat tiolic care acționează prin desfacerea punților disulfidice inter- și intracatenare din structura mucusului, formând noi legături disulfidice(-S–S-) între medicament și fragmentele de mucoproteină. Se administrează oral, mai rar parenteral sau local, sub formă de aerosoli sau instilații directe. Este utilă în infecții bronhopulmonare, BPOC și mucoviscidoză. Fluidificarea brutală a secrețiilor bronșice implică riscul inundării bronșiilor la bolnavii ce nu pot expectora, necesitând bronhoaspirație de urgență. Deoarece poate favoriza bronhospasmul, este contraindicată în criza de astm bronșic și necesită prudență în astmul cronic (se asociază cu bronhodilatatoare). Ca **reacții adverse** poate determina ***stomatită***, greață, vărsături, rinoree severă.

O indicație particulară a acetilcisteinei este **utilizarea ca antidot în intoxicația acută cu paracetamol**, situație în care asigură un nivel eficace de glutation și împiedică probabil formarea metabolitului hepatotoxic al paracetamolului. Administrarea ca antidot se face în perfuzie venoasă.

Carbocisteina este un mucolitic care se administrează pe cale orală. Produce rar cefalee, greață și epigastralgii, hipersensibilitate.

Erdosteina (Erdomed), un mucolitic care asociază proprietăți antioxidante, are în moleculă doi atomi de sulf, care se transformă după metabolizare hepatică în grupări libere sulfhidril (SH). Acestea produc ruperea legăturilor disulfidice din structura mucusului, scăzând astfel vâscozitatea secrețiilor bronșice, fluidificându-le și favorizându-le eliminarea. Se administrează oral.

Bromhexina (Brofimen, Bisolvon) este un derivat cuaternar de amoniu cu efecte mucolitice datorate probabil stimulării sintezei de sialomucine și modificării consecutive a compoziției mucusului. Se administrează oral, mai rar injectabil (în cazuri grave, apărute după intervenții chirurgicale) sau în aerosoli. La bolnavii cu astm bronșic, administrarea bromhexinei trebuie făcută în asociere cu un bronhodilatator, obișnuit cu aminofilină, deoarece bromhexina poate produce bronhospasm. Este utilă la pacienți cu bronșită acută sau cronică și la cei cu bronșiectazii.

Ambroxolul (Mucosolvan) este un metabolit al bromhexinei obținut prin sinteză. Scade vâscozitatea secrețiilor bronșice, crește transportul muco-ciliar și stimulează secreția de surfactant (substanță tensioactivă existentă în alveolele pulmonare, cu rol important în menținerea stabilității alveolare în timpul respirației). Se administrează în general oral, mai rar injectabil sau în inhalații. Este util în diverse afecțiuni însoțite de tuse productivă. La astmatici, este necesară utilizarea concomitentă a bronhodilatatoarelor (ambroxolul favorizează bronhospasmul). Se indică și în sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului, caracterizat prin deficit de surfactant.

12.3.2.2. Enzimele proteolitice

Enzimele proteolitice de tipul **tripsinei, chemotripsinei, streptokinazei, streptodornazei** și **dezoxiribonucleazei** se pot aplica local, în aerosoli sau instilații, acționând prin fluidificarea secrețiilor bronșice purulente, lizarea puroiului și a materialului necrotic. Utilizarea lor este limitată de acțiunea iritantă asupra mucoasei traheobronșice.

Scanned with OKEN Scanner

12.3.2.3. Agenții tensioactivi și hidratanți ai secrețiilor

Agenții tensioactivi și hidratanți ai secrețiilor sunt reprezentați prin **tiloxapol** și **vapori de apă.**

Tiloxapolul este un polimer de tip eter macrogolic cu proprietăți tensioactive, care se poate administra în aerosoli. Utilizarea este limitată.

Vaporii de apă inhalați sau cantități mari de apă ingerată produc hidratarea și fluidificarea secrețiilor bronșice uscate, umidifică mucoasa respiratorie și ușurează mișcarea cililor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

13. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV

Dr. Oana Andreia Coman

Medicamentele care acționează asupra tractului gastrointestinal sunt printre cele mai prescrise, deoarece incidența acestor afecțiuni este ridicată. De aceea, medicul dentist poate avea pacienți aflați în tratament cu aceste substanțe și în același timp poate prescrie unele dintre aceste medicamente fie pentru modificarea funcției glandelor salivare, fie pentru combaterea grețurilor și a vărsăturilor secundare unor manevre stomatologice.

Medicația aparatului digestiv cuprinde mai multe clase farmacologice: antiulceroasele, antispasticele, antivomitivele, antidiareicele, laxativele și purgativele.

13.1. Antiulceroasele

Ulcerul gastric sau duodenal, precum și boala de reflux gastroesofagian, au ca mecanism fiziopatologic dezechilibrul dintre factorii agresivi ai mucoasei gastrice – secreția de acid clorhidric și pepsină, infecția cu *Helicobacter pylori*, refluxul biliar – și factorii protectori ai mucoasei gastrice, reprezentați de secreția de bicarbonat, bariera de mucus și de capacitatea de reînnoire și cicatrizare a mucoasei gastroduodenale.

Deși *H.pylori* se află sub forma unui rezervor permanent la nivelul plăcii dentare și în salivă, nu se cunoaște încă relația dintre prezența sa în cavitatea bucală și infecția gastrică.

Medicația antiulceroasă acționează asupra acestor verigi fiziopatologice, fie prin reducerea factorilor agresivi (antiacide, inhibitori ai secreției gastrice, efect anti – *Helicobacter pylori*), fie prin creșterea capacității de apărare a mucoasei (protectoarele mucoasei gastroduodenale), fie prin ambele mecanisme (analogii prostaglandinelor).

Toate aceste medicamente grăbesc vindecarea leziunii ulceroase, scad incidența complicațiilor și reduc frecvența episoadelor acute de activare a ulcerului.

13.1.1. Antiacidele

Antiacidele sunt baze slabe care tamponează sau neutralizează acidul clorhidric din stomac, cu reducerea acidității gastrice și creșterea pH-ului gastric. Ca rezultat al creșterii pH-ului, este redusă și activitatea proteolitică a pepsinei, care este complet inactivată la valori de peste 4 ale pH-ului. Pe lângă aceste efecte de neutralizare a acidității gastrice, antiacidele favorizează și cicatrizarea leziunii ulceroase prin creșterea capacității de apărare a mucoasei, datorită stimulării producției de prostaglandine.

Antiacidele se utilizează doar pe cale orală, sub formă de comprimate, pulberi sau suspensii orale, în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal acut (ulcer peptic), a pirozisului cauzat de boala de reflux gastroesofagian sau a dispepsiei de diverse cauze. Efectul lor este în principal simptomatic, reducând rapid durerea ulceroasă sau dispepsia, și se instalează cel mai rapid după administrarea suspensiilor, iar comprimatele trebuie sfărâmate în gură pentru a li se favoriza dizolvarea. Durata acțiunii lor depinde de perioada de timp cât stau în stomac, respectiv de viteza de golire gastrică, care este încetinită de prezența alimentelor la acest nivel. Antiacidele care se administrează pe stomacul gol au efect cam 30 de minute, iar cele care se iau postprandial pot avea efect până la trei ore. De aceea, ele se administrează după o anumită schemă zilnică, în funcție de ingestia de alimente. Se ia o doză la o oră după masă, când se reduce efectul de tamponare exercitat de alimente, apoi se ia o a doua doză după alte două ore, urmând ca după încă o oră să se reia ciclul masă-antiacid.

În practică, se utilizează patru tipuri de săruri, singure sau asociate între ele sau cu antisecretorii. Acestea sunt bicarbonatul de sodiu, sărurile de magneziu, de aluminiu și carbonatul de calciu.

Bicarbonatul de sodiu are efect rapid, intens și de scurtă durată. Este o sare solubilă, astfel putându-se absorbi sistemic, cu risc de alcaloză și hipernatremie. Dozele mari și repetate pot determina retenție lichidiană cu edeme, hipertensiune, decompensarea insuficienței cardiace sau insuficiență renală. Este contraindicat la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

Sărurile de magneziu (hidroxid, oxid, carbonat, trisilicat) au efecte antiacide, dar cel mai frecvent se utilizează hidroxidul de magneziu, deoarece are un efect mai rapid și o capacitate neutralizantă superioară. Este un antiacid predominant nesistemic. De aceea, riscul de hipermagnezemie apare doar la bolnavii cu insuficiență renală. Toate sărurile de magneziu au efect laxativ. Așadar, asocierea cu antiacide constipante poate fi avantajoasă.

Dintre **sărurile de aluminiu**, cel mai frecvent se utilizează **hidroxidul de aluminiu**, care este un antiacid nesistemic cu acțiune lentă. Deoarece are cea mai mare putere de neutralizare a acidității gastrice și în plus are și capacitatea de a lega acizii biliari din bila refluată în stomac, este cel mai des utilizat antiacid. Hidroxidul de aluminiu are efect constipant și formează săruri insolubile de fosfat de aluminiu în intestin. Aceasta pe de o parte îi limitează absorbția și pe de altă parte poate produce, în utilizare prelungită, carență fosfatică și osteoporoză. La bolnavii cu

Scanned with OKEN Scanner

insuficiență renală, prin acumulare, poate induce efecte negative nervos centrale și miopatie.

Carbonatul de calciu (creta preparată) este un antiacid predominant nesistemic cu acțiune relativ rapidă, intensă și de durată lungă. Aproximativ 90% din calciul ingerat formează în intestin săruri insolubile, care nu se absorb și contribuie la efectul constipant. Restul de 5% se poate absorbi sistemic, cu creșterea calcemiei, alcaloză, calcinoză și calciurie, mai severe în prezența insuficienței renale, favorizând și formarea calculilor renali.

13.1.2. Inhibitoarele secreției gastrice

Există mai multe grupe de medicamente care inhibă secreția gastrică acidă și anume: inhibitorii pompei protonice, blocantele receptorilor H_2 histaminergici, parasimpatoliticele, substanțele antigastrinice, inhibitorii anhidrazei carbonice, analogi ai prostaglandinelor și analogi ai somatostatinei.

13.1.2.1. Inhibitorii pompei protonice

Aceste substanțe inhibă ireversibil H^+/K^+-ATP-aza (pompa de protoni) de la nivelul celulelor parietale gastrice, cu scăderea marcată a secreției gastrice acide. Ele reduc marcat secreția acidă bazală și stimulată, au efect de lungă durată datorită legării ireversibile de pompa protonică și sunt cele mai potente antisecretorii gastrice. Din aceste motive, în prezent se utilizează pe scară largă în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal, al bolii de reflux gastro-esofagian și al sindromului Zollinger-Ellison (tumoră hipersecretantă de gastrină). Substanțele din această clasă se administrează sub formă de promedicamente care se activează în mediul acid gastric. De aceea, se administrează pe stomacul gol, cu aproximativ o oră înaintea meselor, pentru ca nivelurile serice maxime să coincidă cu momentul activării pompelor protonice din stomac.

Medicamentele utilizate sunt **omeprazolul**, capul de serie al clasei, **esomeprazolul,** enantiomerul său, **lansoprazolul** și **pantoprazolul**. Au efecte farmacologice și reacții adverse relativ asemănătoare. Dintre acestea, sunt de menționat tulburările nervos centrale (cefalee, amețeli, somnolență) și unele tulburări gastrointestinale (grețuri, diaree). O serie de efecte adverse se datorează reducerii marcate a aciditățiigastrice. În doze mari și în utilizare prelungită, pot reduce absorbția sărurilor de calciu, cu risc de osteoporoză, și pot determina creșterea reactivă a gastrinei, cu risc de gastrinoame. Tot din aceste cauze, poate crește incidența infecțiilor intestinale cu *Clostridium difficile* și cu alți germeni, precum și a pneumoniilor nosocomiale. De asemenea, pot interfera cu absorbția pH-dependentă a unor baze sau acizi slabi (acid acetilsalicilic, digoxină, midazolam, ketoconazol). Deoarece toate inhibitoarele pompei de protoni se metabolizează sub acțiunea sistemului enzimatic al citocromului P450 hepatic (CYP2C19 și CYP3A4), pe care îl inhibă, vor apărea interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente care se metabolizează de către aceleași izoenzime. Va fi inhibată metabolizarea hepatică a diazepamului, fenitoinei, warfarinei, dar semnificația clinică a acestor interacțiuni este relativ mică.

Aceste medicamente sunt condiționate de obicei sub formă de preparate enterosolubile pentru administare orală, dar și în forme pentru administrare injectabilă.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.2.2. Blocantele receptorilor H_2 histaminergici

Receptorii H_2-histaminergici sunt localizați la nivelul membranelor celulelor parietale gastrice secretoare de acid clorhidric. Beneficiul terapeutic constă în special în scăderea secreției acide nocturne, care este stimulată în principal de histamină, fiind inhibată, dar în mai mică măsură, secreția bazală, precum și cea indusă de alimente (aceasta este stimulată mai ales de gastrină și acetilcolină). În afara acțiunilor antisecretorii, blocantele H_2 grăbesc vindecarea ulcerului peptic prin inducerea sintezei de prostaglandine endogene, cu rol protector al mucoasei gastrice.

Blocantele H_2 sunt utilizate în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal acut, pentru a grăbi vindecarea și a ușura simptomatologia. Pe termen lung, sunt utile în terapia bolii de reflux gastro-esofagian, cât și pentru profilaxia recăderilor ulcerului peptic sau pentru prevenirea ulcerului de stres sau a celui produs de antiinflamatorii nesteroidiene.

Primul agent utilizat în practică a fost **cimetidina**, care este în prezent mai puțin utilizată, din cauza multiplelor sale reacții adverse și a interacțiunilor medicamentoase posibile. În acest sens, cimetidina este un inhibitor puternic al sistemului enzimatic al citocromului P450, scăzând biotransformarea oxidativă hepatică a multor medicamente. Va rezulta creșterea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor asociate care se metabolizează pe aceleași căi enzimatice, cum ar fi lidocaina, diazepamul, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, propranololul, warfarina etc. Cimetidina mai poate induce reacții adverse nervos centrale (cefalee, amețeli, stări confuzionale, somnolență, tulburări de memorie), mai ales la vârstnici. În administrare îndelungată, cimetidina are efecte antiandrogenice, prin blocarea receptorilor androgenici și prin inhibarea metabolismului estradiolului de către sistemul citocromial P450. În acest sens, cimetidina poate produce impotență, scăderea libidoului și ginecomastie. Din aceste motive, este rar utilizată în prezent.

Alte antihistaminice H_2-blocante de generație mai nouă sunt ranitidina, famotidina și nizatidina. Ele au intensitate de acțiune similară, având eficacitate clinică comparabilă atât între ele, cât și cu cimetidina. În schimb, au potențe diferite, fiind active în doze variate. Cea mai puțin potentă este **cimetidina** (unitate de doză de 400 mg), urmată de **ranitidină** și **nizatidină** (unitate de doză de 150 mg), iar cea mai potentă este **famotidina** (unitate de doză de 20 mg). Avantajul lor constă în faptul că sunt mult mai bine tolerate decât cimetidina, deoarece au efecte adverse mai puține decât aceasta și nu influențează semnificativ sistemul enzimatic al citocromului P450, neavând nici efecte antiandrogenice. Totuși, ranitidina a fost la un moment dat retrasă de pe piață, din cauza unor probleme legate de excipienții utilizați în fabricarea comprimatelor.

Blocantele H_2 se administrează de obicei pe cale orală, în două prize, dimineața și seara, pe stomacul gol, în ulcerele active sau în boala de reflux gastroesofagian, timp de 4-8 săptămâni sau mai mult, sau într-o singură priză seara la culcare, de obicei în terapia de întreținere și în profilaxie, pe perioade mai lungi de timp, de aproximativ un an. Aceste medicamente se pot administra și pe cale parenterală, în urgențe, cum ar fi hemoragiile digestive superioare sau crizele ulceroase severe.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.2.3. Substanțele parasimpatolitice

Sunt medicamente care blochează receptorii muscarinici și scad secreția gastrică de acid clorhidric, atât pe cea bazală, cât și pe cea stimulată. În plus, inhibă secreția de pepsină și de gastrină și scad viteza de golire gastrică. Acest efect face avantajoasă asocierea antimuscarinicelor cu antiacidele, deoarece crește durata de acțiune a antiacidelor în stomac.

Antagoniștii muscarinici sunt eficace în tratamentul curativ și profilactic al ulcerului duodenal, dar și al celui gastric, însă nu sunt indicați în boala de reflux gastroesofagian, deoarece scad viteza de golire a stomacului și relaxează sfincterul esofagian inferior, cu favorizarea acestui reflux.

Există antagoniști neselectivi ai receptorilor muscarinici (**atropina** și înrudițele), care la doze active ca antiulceroase au reacții adverse nedorite, motiv pentru care sunt foarte rar utilizate în prezent. Ele pot induce ***uscăciunea gurii***, constipație, dificultăți de micțiune, tahicardie, tulburări de vedere (fotofobie, tulburări de acomodație) și hipertensiune intraoculară.

Antagoniștii selectivi ai receptorilor M_1, reprezentați de **pirenzepină** și **telenzepină**, au avantajul unei acțiuni selective, la doze uzuale, asupra receptorilor muscarinici M_1 de la nivelul celulelor din plexul intramural gastric. Datorită acestui fapt, cele două substanțe au mult mai puține reacții adverse de tip atropinic. Se administrează pe cale orală, dimineața și seara, în tratamentul curativ și profilactic al ulcerului gastric sau duodenal.

13.1.2.4. Substanțele antigastrinice

Medicamentele din această grupă blochează receptorii pentru gastrină de la nivelul celulelor parietale gastrice și au efecte antisecretorii în general modeste. Se utilizează în tratamentul ulcerului gastric activ și în gastrite. **Proglumida** este principalul reprezentant al clasei.

13.1.2.5. Analogii prostaglandinelor

Prostaglandinele E_2, E_1 și I_2 au efecte citoprotectoare gastrice prin mai multe mecanisme: scad secreția gastrică acidă, cresc secreția de bicarbonat și de mucus protector și ameliorează capacitatea de regenerare a mucoasei gastrice prin creșterea microcirculației locale. Ele acționează pe receptorii de pe membrana bazolaterală a celulelor parietale gastrice și inhibă adenilatciclaza, cu scăderea AMPc.

Principala utilizare terapeutică a analogilor de prostaglandine este pentru prevenirea ulcerului indus prin administrarea îndelungată de antiinflamatorii nesteroidiene (de tip aspirină), care se știe că acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine. În plus, pot fi utili în tratamentul ulcerului gastric, duodenal sau al gastritei și esofagitei de reflux.

În practica clinică, se utilizează derivați sintetici de prostaglandine, cum ar fi **misoprostolul** (analog PGE_1) și **enprostilul** (analog PGE_2). Se administrează pe cale orală, în 2-4 prize zilnice.

Reacțiile adverse digestive (diaree, dureri abdominale, greață, colici abdominale, meteorism) sunt cele mai frecvente și pot necesita oprirea tratamentului. Deoarece stimulează contracțiile uterine, sunt contraindicate la femeile gravide.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.3. Protectoarele mucoasei gastroduodenale

Mucoasa gastrică dispune în mod normal de o serie de mecanisme protectoare împotriva agresiunii clorhidro-peptice. Acestea sunt reprezentate de secreția de mucus și bicarbonat, în paralel cu fluxul sangvin ce transportă nutrienții și bicarbonatul la celulele epiteliului gastric. Prostaglandinele sintetizate la nivel gastric au un rol foarte important în stimularea secreției de mucus și bicarbonat, precum și în creșterea fluxului sangvin local.

Medicamentele cu efect protector al mucoasei gastrice au pe de o parte acțiune citoprotectoare *per se*, iar pe de altă parte favorizează acțiunea factorilor de protecție de la nivelul mucoasei gastro-duodenale.

Sărurile de bismut induc creșterea secreției de mucus și bicarbonat, precum și a celei de prostaglandine, scad activitatea proteolitică a pepsinei și formează în mediu acid un depozit aderent pe suprafața leziunii ulceroase, care o protejează de acțiunea clorhidropeptică, favorizându-i astfel epitelizarea. În plus, sărurile de bismut au și o acțiune antibacteriană directă împotriva *Helicobacter pylori*. De asemenea, ele scad motilitatea gastrică și cresc consistența scaunului din cauza inhibiției secreției de prostaglandine la nivel intestinal. În clinică se utilizează doi compuși de bismut și anume **subsalicilatul de bismut** și **subcitratul de bismut coloidal**. Aceste substanțe se utilizează de obicei în combinație cu inhibitori ai pompei protonice și cu antibiotice în scopul eradicării infecției cu *Helicobacter pylori* asociate ulcerului gastric sau duodenal. În plus, subsalicilatul de bismut este utilizat în tratamentul diareei acute sau în prevenirea diareei călătorului.

Sărurile de bismut se administrează la distanță de mese, cu o oră înainte sau 2-3 ore după, deoarece alimentele, precum și antiacidele, prin scăderea aciditătii gastrice, reduc efectul benefic al moleculelor protectoare.

Sărurile de bismut pot colora scaunul și uneori chiar limba în negru, pot induce constipație și uneori pot da greață și vărsături. Absorbția lor este nesemnificativă, majoritatea bismutului conținut excretându-se sub formă insolubilă în fecale.

Sucralfatul este o sare formată din sucroză în complex cu hidroxid de aluminiu. În mediu acid, eliberează aluminiu și polimerizează, formând o pastă vâscoasă, aderentă de leziunea ulceroasă pe o durată de aprox. șase ore. Această barieră fizică creată reduce agresiunea caustică a sucului acid gastric și a sărurilor biliare și stimulează secreția locală de mucus, bicarbonat și prostaglandine, precum și fluxul sangvin local. Proprietățile sale cicatrizante asupra leziunii ulceroase se pot datora și stimulării producției de factori de creștere, printre care factorul de creștere fibroblastic este cel mai important.

Sucralfatul este indicat în tratamentul ulcerului duodenal sau gastric acut, în boala de reflux gastroesofagian, precum și pentru profilaxia ulcerului de stres sau a recurențelor ulceroase.

Sucralfatul se administrează, ca și sărurile de bismut, la distanță de mese, deoarece mediul acid gastric este esențial pentru acțiunea sa. Alimentele și antiacidele îi blochează activarea. Sucralfatul practic nu se absoarbe, motiv pentru care nu are efecte sistemice, fiind de elecție la gravide cu afecțiuni legate de hiperaciditatea gastrică. Poate da constipație din cauza sărurilor de aluminiu. Poate reduce absorbția

Scanned with OKEN Scanner

unor medicamente administrate concomitent, printre care tetraciclinele, fluorchinolonele, cimetidina și digoxina.

În ***stomatologie***, sucralfatul se utilizează sub forma unei suspensii aplicate topic pentru prevenirea sau tratarea stomatitelor induse de chimio- sau radioterapie.

Carbenoxolona este un derivat al acidului gliceretinic, activă în special în tratamentul ulcerului gastric. Are rol de a crește capacitatea protectoare a mucusului și de a stimula secreția gastrică de glicoproteine. Utilizarea ei este limitată în prezent din cauza efectelor secundare de tip mineralocorticoid.

13.1.4. Medicația anti-*Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori este un bacil Gram-negativ care colonizează frecvent mucoasa gastrică (75% dintre cazuri) sau mucoasa duodenală (95% dintre cazuri). În prezent, este bine stabilită legătura cauzală dintre infecția cu *H. pylori* și boala ulceroasă, adenocarcinomul gastric și chiar limfomul gastric.

Aceste date au condus la administrarea de rutină a unei combinații de antibiotice pe cale orală pentru eradicarea bacilului, ca o măsură terapeutică esențială în tratarea și prevenirea ulcerului peptic. În prezent, se utilizează asociații terapeutice dintre un inhibitor al pompei protonice, două sau trei antibiotice (la alegere între amoxicilină, claritromicină, metronidazol și levofloxacină), plus/minus subcitrat de bismut. Această asociere medicamentoasă este foarte importantă atât pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, care dezvoltă rapid rezistență la tratament, cât și pentru vindecarea leziunii ulceroase.

Implicații în medicina dentară

Istoricul de ulcer gastric sau duodenal la un pacient aflat în tratament stomatologic poate orienta medicul dentist în vederea evitării prescrierii de medicamente analgezice sau antiinflamatorii cu efecte puternic iritante gastrice, cum ar fi acidul acetilsalicic, ibuprofenul sau ketoprofenul. În principiu, toate antiinflamatoarele nesteroidiene clasice, precum și cele steroidiene, utilizate frecvent după proceduri chirurgicale în sfera dento-alveolară sau orofacială, au efecte ulcerigene. Riscul este mai mare la pacienții cu istoric de boală ulceroasă, cu gastrite hiperacide sau cu boală de reflux gastro-esofagian, precum și în cazul unor tratamente prelungite, cu doze mari de analgezice sau antiinflamatorii. Chiar și compușii steroidieni topici utilizați în tratamentul leziunilor orale trebuie evitați la pacienții ulceroși din cauza riscului de absorbție sistemică. La astfel de pacienți, sunt de preferat antiinflamatoarele inhibitoare selective ale COX_2, în speță coxibii (celecoxib, etoricoxib).

La pacienții ulceroși, ar trebui luată în considerare administrarea pre- și postoperatorie a unei medicații sedative și tranchilizante pentru a reduce la minim stresul operator și posibilul său impact negativ asupra leziunii ulceroase.

Bolnavii aflați în tratament cu antiacide sau sucralfat pe termen mai lung pot prezenta interacțiuni medicamentoase cu alte substanțe administrate concomitent, cu reducerea biodisponibilității lor orale. De interes pentru medicul dentist este reducerea absorbției unor antibiotice, cum ar fi tetraciclinele, fluorochinolonele, azolii antifungici etc.

Scanned with OKEN Scanner

13.2. Antivomitivele

Medicația antivomitivă cuprinde o paletă largă de substanțe capabile să înlăture senzația de greață și/sau să împiedice voma. Aceste două stări patologice pot avea cauze multiple, legate de diverse afecțiuni gastrointestinale din sfera hepatobiliară, gastrică, pancreatică, a tulburărilor de motilitate, infecții diferite, iradiere. Pe lângă cauzele digestive, stările de greață și vomă pot fi secundare chimioterapiei anticanceroase, sarcinii, călătoriei cu diferite mijloace de transport, hipertensiunii intracraniene, crizelor migrenoase, tulburărilor de la nivelul aparatului vestibular (sindrom Meniere) sau anesteziei generale. În procesul de declanșare a vomei, sunt implicate atât structuri nervos centrale (centrul vomei din bulb, zona chemoreceptoare declanșatoare a vomei – area postrema, cortexul cerebral, talamusul, hipotalamusul și meningele), precum și aparatul vestibular din urechea internă sau chemo- și mecano-receptorii din tractul gastrointestinal. Aceste structuri conțin numeroase tipuri de receptori: dopaminergici D_2, opioizi, canabinoizi, histaminergici H_1, serotoninergici ($5HT_3$), pentru neurokinina 1 (NK_1), muscarinici (M_1), a căror acționare este responsabilă de declanșarea senzației de greață și a vomei. Ca atare, medicația cu acțiune antivomitivă cuprinde mai multe clase de substanțe care acționează pe diferitele tipuri de receptori menționate anterior și se pot administra singure sau asociate între ele pentru combaterea greței sau a vomei, în funcție de cauzele declanșatoare.

Metoclopramidul și domperidona (Motilium) sunt **antagoniști ai receptorilor D_2.** Blocarea receptorilor D_2 din tractul gastrointestinal este responsabilă de efectul lor prokinetic, de stimulare a peristaltismului gastric și intestinal, cu grăbirea golirii gastrice, efecte datorate eliberării de acetilcolină la nivelul sinapselor din tubul digestiv. Blocarea receptorilor D_2 din *area postrema* din bulb este responsabilă de efectul lor antiemetic. Aceste două substanțe sunt utile în boala de reflux gastro-esofagian, în tulburările de golire a stomacului, precum și pentru tratamentul și prevenirea greței și a vărsăturilor. Pentru această ultimă indicație, metoclopramidul se dă pe cale orală sau injectabil intravenos, la interval de șase ore. Principalele reacții adverse ale metoclopramidului constau în efecte de tip extrapiramidal (distonii, tremor, rigiditate etc.), care apar după utilizarea de doze mari, în special pe cale intravenoasă.

Fenotiazinele (clorpromazina, proclorperazina, prometazina) și **butirofenonele (droperidol)** sunt agenți antipsihotici care la doze mici pot fi utilizate ca antiemetice. Aceste efecte se datorează blocării receptorilor D_2 și M_1 din SNC. În plus, ele au și efecte sedative prin blocarea receptorilor H_1 histaminergici din SNC. Sunt utilizate mai ales în greața și voma postoperatorie, după iradiere la nivel intestinal sau după chimioterapie anticanceroasă.

Blocantele receptorilor H_1 histaminergici acționează pe receptorii prezenți la nivelul centrului vomei din SNC și al sistemului vestibular, cu consecințe antiemetice în special în răul de mișcare, sindromul Meniere (amețeli, grețuri, vărsături) sau în sarcină. Medicamentele din această clasă care au astfel de indicații sunt **difenhidramina, feniramina, dimenhidrinatul, prometazina** sau **meclozina**.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece aceste molecule traversează bariera hematoencefalică, ele au efecte sedative marcate, putând induce deprimarea performanțelor psihomotorii, confuzie și somnolență. În plus, aceste medicamente au și efecte antimuscarinice care pot contribui la acțiunea antivomitivă, dar pot induce reacții adverse de tip atropinic (uscăciunea gurii, constipație, cicloplegie, retenție urinară).

Anticolinergicele care blochează receptorii M_1 din centrul vomei și din aparatul vestibular sunt utilizate limitat din cauza reacțiilor adverse de tip atropinic. Ele sunt indicate în special în tratamentul răului de mișcare. Substanța folosită este **scopolamina**, un alcaloid din *hyosciamus niger*, cu efecte deprimante psihomotorii prin acțiune nervos centrală. Deși se poate utiliza oral sau intravenos, calea de administrare cel mai des folosită în profilaxia și tratamentul răului de mișcare este sub forma unor plasturi transdermici cu eliberare prelungită. Aceștia se aplică retroauricular cu câteva ore anterior momentului care ar putea declanșa starea de vomă și au efect aproximativ 72 de ore, iar reacțiile lor adverse sunt minime.

Antagoniștii receptorilor $5HT_3$ serotoninergici blochează acești receptori prezenți în nucleii centrali care controlează voma (nucleul tractului solitar și *area postrema*), precum și la nivelul tractului gastrointestinal, cu efecte antivomitive marcate. Ele sunt însă rezervate pentru profilaxia și tratamentul greței și vomei apărute postoperator sau după chimioterapie sau radioterapie anticanceroasă. **Ondansetronul, granisetronul** și **dolasetronul** sunt printre cele mai utilizate blocante serotoninergice. Se administrează pe cale orală sau intravenoasă, în primele 24 de ore postchimioterapie și pot avea efect și în următoarele patru zile. Sunt în general bine tolerate, dar pot induce constipație, uscăciunea gurii, cefalee sau sedare.

Canabinoizii, reprezentați de **dronabinol (Δ9-tetrahidrocanabinol)**, principalul constituent psihoactiv din *marijuana*, precum și analogul său **nabilona**, sunt medicamente de rezervă utilizate în tratamentul greței și vomei induse de chimioterapicele anticanceroase. În administrare orală, dronabinolul are eficacitate similară metoclopramidului. Utilizarea sa este limitată de efectele sale nervos centrale asemănătoare consumului de *marijuana* (somnolență, euforie, disforie, halucinații, dezorientare). Asocierea cu neurolepticele fenotiazinice pare să fie avantajoasă.

Antagoniștii receptorilor pentru neurokinina 1 (NK_1) au proprietăți antiemetice prin blocarea centrului vomei din nucleul tractului solitar și din *area postrema*. Sunt în uz clinic **aprepitant** (pe cale orală) și **fosaprepitant** (pe cale intravenoasă), un promedicament. Aceste două medicamente se utilizează în asociere cu blocante ale receptorilor serotoninergici și cu corticosteroizi pentru prevenirea vomei induse de dozele mari de chimioterapice anticanceroase.

Corticosteroizii, în speță **dexametazona** și **metilprednisolonul**, sunt eficienți în tratamentul greței și al vomei induse de chimioterapia anticanceroasă. Deși mecanismul exact de acțiune nu se cunoaște, se pare că ele acționează prin scăderea sintezei de prostaglandine, în special PGE, care au efect emetogen.

Benzodiazepinele (lorazepam, diazepam) pot fi utilizate anterior chimioterapiei anticanceroase pentru reducerea vomei anticipatorii sau a celei produse de anxietate.

Scanned with OKEN Scanner

13.3. Medicația antidiareică

Sindromul diareic poate avea multiple cauze, de la cele mai simple, legate de sindromul de colon iritabil sau enterite infecțioase necomplicate, până la afecțiuni inflamatorii sau chiar neoplazice intestinale. Datorită etiopatogeniei complexe, acest sindrom poate fi abordat terapeutic fie etiopatogenic, cu antibiotice și antiseptice intestinale (a se vedea 14.1. „Chimioterapicele antibacteriene"), cu antiinflamatoare intestinale (derivați de acid 5-aminosalicilic, glucocorticoizi) sau cu analogi ai somatostatinei (octreotid), fie simptomatic, cu medicamente care scad viteza tranzitului intestinal (opioizi, parasimpatolitice) sau substanțe care cresc vâscozitatea conținutului intestinal și au în plus proprietăți adsorbante și protectoare.

Opiul și derivații opioizi au efect antidiareic intens și rapid pe de o parte prin scăderea activității secretorii la nivelul tubului digestiv, cu creșterea absorbției intestinale de apă și electroliți, și pe de altă parte prin scăderea motilității intestinale (în special jejunale) și creșterea tonusului sfincterian (piloric, ileocecal și anal). Mecanismele de acțiune implicate în efectul antidiareic al opioizilor sunt pe de o parte stimularea receptorilor opioizi de tip μ de la nivelul musculaturii netede digestive și pe de altă parte inhibarea transmisiei colinergice la nivelul plexurilor mienterice.

Opioizii sunt indicați ca medicație de rezervă, în tratamentul simptomatic al diareilor severe, precum și la bolnavii cu ileostomie sau colostomie. Ei sunt contraindicați în caz de colită ulceroasă sau pseudomembranoasă, în diareile acute de cauză infecțioasă, în bolile inflamatorii intestinale, deoarece pot agrava simptomatologia și complica evoluția bolii.

Deși toți opioizii au efect antidiareic la doze mici, efectele lor nervos centrale și potențialul de dependență limitează mult utilizarea lor.

Dintre derivații opioizi utilizați în clinică sunt de menționat **codeina** (metilmorfină), **loperamida** și **difenoxilatul**.

Loperamida este un derivat opioid sintetic cu cea mai selectivă acțiune pe receptorii μ digestivi și cu durată lungă de acțiune. În doze terapeutice administrate oral, nu are practic efecte nervos centrale, deoarece doar un procent foarte mic din substanța activă (0,04%) pătrunde în creier. Are reacții adverse minore (dureri și distensie abdominală, greață, vărsături, xerostomie, amețeli, uneori reacții alergice cutanate). Nu produce practic dependență fizică și este un antidiareic sigur și eficient.

Parasimpatoliticele blochează efectele colinergice la nivelul receptorilor muscarinici M_1 digestivi, cu scăderea motilității gastrointestinale și a secrețiilor digestive (a se vedea 2.1.3. „Parasimpatoliticele"). Sunt utilizate în formele ușoare și medii de diaree. Au avantajul unui efect antispastic suplimentar, reducând durerile abdominale legate de spasme intestinale. Teoretic, se pot utiliza **atropina sulfat** sau **preparatele de beladonă**, precum și unii derivați sintetici (**butilscopolamina, propantelina** etc.).

Printre **compușii care cresc vâscozitatea conținutului intestinal**, având proprietăți adsorbante și protectoare, se numără **caolinul** (silicat de aluminiu

Scanned with OKEN Scanner

hidratat), **subsalicilatul de bismut**, **cărbunele medicinal** (cărbune vegetal activat) și **pectinele** (polizaharide vegetale extrase din măr). Toate aceste substanțe au rolul de a adsorbi toxinele și produșii de fermentație și putrefacție intestinală, cu creșterea vâscozității conținutului intestinal. Se utilizează singure sau în asociere cu alte antidiareice (loperamidă, antiseptice, antimicrobiene) pentru a le favoriza acțiunea terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

14. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE

14.1. Chimioterapicele antibacteriene

Dr. Isabel Ghiță și dr. Oana Andreia Coman

14.1.1. Generalități

Agenții antimicrobieni sunt substanțe cu acțiune toxică **specifică** și **selectivă** asupra microorganismelor patogene (bacterii, chlamidii, rickettsii, fungi etc.). **Selectivitatea** lor de acțiune se explică prin afinitatea chimioterapicului față de o anumită structură microbiană, care trebuie să fie diferită de ceea ce există în celulele macroorganismului. În plus, este necesar ca structura să fie **specifică** pentru acea specie bacteriană, să fie de mare importanță, chiar vitală, pentru supraviețuirea microorganismului, astfel încât fixarea antibioticului să omoare microbul sau cel puțin să-i inhibe multiplicarea. În acest sens, există substanțe antimicrobiene care acționează practic la orice nivel al organizării bacteriilor (perete, membrană, ribozomi sau la nivelul unor procese metabolice bacteriene).

Conceptul de chimioterapic a fost introdus în anul 1903 de Paul Erlich, care își propune să obțină un „glonț fermecat" capabil să treacă printre celulele organismului, să nu le influențeze, să găsească microbii și să-i omoare.

Chimioterapicele antimicrobiene pot fi împărțite oarecum artificial în: **antibiotice**, care sunt compuși naturali, produși de microorganisme (mucegaiuri de tip *Penicillium* sau *Streptomyces*) și **chimioterapice de sinteză**, molecule obținute artificial prin sinteză chimică.

Spre deosebire de aceste două categorii de substanțe, în practica medicală curentă se folosesc și substanțe **antiseptice** și **dezinfectante**. Acestea sunt tot molecule cu proprietăți antimicrobiene, dar acțiunea lor este total neselectivă, distrugând atât microbii, cât și celulele umane. Cele care sunt mai puțin agresive se folosesc pentru distrugerea microbilor de pe suprafețele organismelor vii (mâini sau diverse zone în care urmează să se practice o incizie chirurgicală etc.) și se numesc **antiseptice** (de exemplu, rezorcină, alcool etilic, tinctură de iod, acid salicilic, apă oxigenată, permanganat de potasiu, săpun etc.). **Dezinfectantele** au o

toxicitate mult mai mare și se folosesc pentru distrugerea microbilor numai de pe obiecte (instrumente chirurgicale, mobilier de spital etc.). Din această categorie fac parte: fenolul, formaldehida, cloraminele etc.

Acțiunea antibioticelor asupra germenilor patogeni este diferită. Unele antibiotice omoară bacteriile, de aceea se numesc **bactericide**. În acest sens se poate vorbi despre antibiotice cu efect **bactericid absolut** și antibiotice cu efect **bactericid degenerativ**. Antibioticele cu efect de tip bactericid absolut omoară toți germenii, atât pe cei aflați în repaus, cât și pe cei aflați în faza de multiplicare (de exemplu, aminoglicozidele sau polimixinele). Antibioticele cu acțiune de tip bactericid degenerativ omoară doar germenii aflați în multiplicare, cu metabolism activ (de exemplu, penicilinele și cefalosporinele). Antibioticele bactericide sunt indicate în tratamentul unor boli grave și mai ales în situații în care mijloacele de apărare naturală ale organismului sunt deficitare.

Alte antibiotice nu omoară microbii, ci doar le împiedică multiplicarea, fiind **bacteriostatice**. Astfel acționează tetraciclinele, cloramfenicolul, eritromicina, lincomicina și clindamicina. Antibioticele bacteriostatice sunt indicate în infecții de gravitate mică sau medie, la persoanele cu un sistem imunitar integru.

Această împărțire, în antibiotice bactericide și bacteriostatice, este relativă, nu absolută. Practic orice antibiotic bactericid administrat în doză mică devine bacteriostatic. De asemenea, un antibiotic bacteriostatic poate avea un efect bactericid pentru anumite populații microbiene (de exemplu, cloramfenicolul are efect bactericid asupra meningococului). Câteodată, efectul bactericid sau bacteriostatic se instalează în funcție de doză și de microb (de exemplu, deși macrolidele sunt antibiotice bacteriostatice, ele pot avea efect bactericid față de pneumococi, streptococii ß-hemolitici de grup A, *C. diphteriae* și *B. pertussis*)

În principiu, un antibiotic este clasificat în bactericid sau bacteriostatic în funcție de efectul pe care îl are la dozele obișnuite folosite în terapeutică.

Majoritatea bacteriilor prezintă la exterior un perete celular (cu rol protector și care le ajută să își mențină un echilibru osmotic cu mediul extern), o membrană citoplasmatică, citoplasmă și un nucleoid. Bacteriile au și un cromozom principal și fragmente circulare de ADN, numite plasmide. Se știe că mediul intern al bacteriilor este hiperton.

Mecanismul de acțiune al chimioterapicelor antimicrobiene vizează niveluri diferite de organizare a bacteriilor.

1. Unele antibiotice, cum ar fi beta-lactaminele (penicilinele, cefalosporinele, carbapenemii, monobactamii), glicopeptidele (vancomicina, teicoplanina), bacitracina, cicloserina și fosfomicina, **împiedică formarea peretelui bacterian**. Ca urmare a acestui fapt, presiunea osmotică crescută a mediului intrabacterian atrage mari cantități de apă în interiorul bacteriei, volumul ei crește foarte mult până când membrana nu mai rezistă și astfel bacteria „explodează" și moare. Întrucât peretele bacterian se formează în faza de multiplicare a germenilor, antibioticele care împiedică formarea peretelui bacterian vor avea un efect **bactericid degenerativ**.

Trebuie subliniat faptul că dacă mediul în care se află bacteria este hiperton, deși este împiedicată formarea peretelui bacterian, bacteria nu este distrusă, ci rămâne sub formă de protoplaști sau sferoplaști, care sunt forme de rezistență ale bacteriilor Gram-pozitive, respectiv Gram-negative. Fiind delimitate la exterior doar de o

Scanned with OKEN Scanner

membrană citoplasmatică fragilă, într-un mediu normoton, bacteriile se pot baloniza rapid și ulterior mor.

Germenii aflați în repaus, precum și cei lipsiți de perete, cum ar fi micoplasmele, sunt rezistenți la acțiunea antibioticelor cu efect de tip bactericid-degenerativ. De asemenea, prin împiedicarea multiplicării bacteriilor se împiedică și acțiunea acestor substanțe. *Din aceste motive, nu este bine să se asocieze antibioticele bactericide degenerative cu cele cu acțiune bacteriostatică.* Selectivitatea de acțiune a antibioticelor din această grupă este asigurată de faptul că celulele organismului uman nu au perete. Neavând și alte efecte, aceste antibiotice practic nu sunt toxice. De exemplu, penicilinele sunt antibioticele cele mai puțin toxice.

2. Sub peretele celular există **membrana celulei bacteriene.** La acest nivel, acționează **antibioticele polienice** (amfotericina B, nistatina), care au efect antifungic, **polipeptidele ciclice** (polimixinele) sau **lipopeptidele** (daptomicina). Ele interacționează cu membrana celulară, căreia îi modifică permeabilitatea, și în final o distrug, celula microbiană pierzând componente importante ale citoplasmei, ceea ce are drept rezultat moartea bacteriei respective. Acest efect este de tip **bactericid absolut**, deoarece membrana celulară există tot timpul indiferent de faza în care se află celula (faza de multiplicare sau de repaus). Selectivitatea de acțiune este în această situație greu de asigurat, deoarece toate celulele vii prezintă membrană celulară. Din acest motiv, antibioticele din această grupă au cele mai multe și cele mai frecvente reacții adverse. Aceste antibiotice acționează numai asupra microbilor a căror membrană are o structură fosfolipidică particulară, față de care antibioticele respective au afinitate.

Alte antibiotice acționează **în interiorul celulei bacteriene, blocând sinteza proteică**.

3. Există antibiotice care acționează la nivelul **ribozomilor**, organite intracelulare specializate în sinteza proteinelor. Unele se leagă **reversibil** de anumite structuri ale acestor ribozomi și afectează sinteza proteinelor în perioada cât sunt legate de structurile respective. Macrolidele, lincosamidele, ketolidele (telitromicina), oxazolidinonele (linezolidul) sau fenicolii se leagă reversibil de subunitatea **50S**, în timp ce ciclinele și glicilciclinele (tigeciclina) se fixează **reversibil** de subunitatea **30S**. Nemaiputându-și sintetiza bine proteinele, microbii nu vor mai putea să crească și să se înmulțească, aceste antibiotice fiind **bacteriostatice**. Selectivitatea de acțiune a acestor antibiotice este datorată faptului că structurile asupra cărora acționează au o configurație spațială deosebită, care se potrivește perfect cu cea a antibioticului și care este deosebită de configurația spațială a structurilor specifice celulelor macroorganismului.

Spre deosebire de antibioticele enumerate mai sus, aminoglicozidele (streptomicină, kanamicină, gentamicină, tobramicină etc.) se leagă **ireversibil** de anumite structuri proteice ale acestor organite și împiedică definitiv sinteza proteinelor bacteriene. Acest lucru va duce în final la moartea celulei bacteriene. Efectul este deci **bactericid de tip absolut** și nu depinde de faza în care se află celula bacteriană. Totuși, efectul este cu atât mai intens cu cât metabolismul și implicit sinteza proteinelor sunt mai intense.

Blocarea sintezei proteice se poate realiza și prin **inhibarea sintezei proteinelor bacteriene la nivelul ARN de transfer.** În acest fel acționează acidul fusidic.

Scanned with OKEN Scanner

4. Alte antibiotice afectează **metabolismul acizilor nucleici**, fie prin inhibarea ARN-polimerazei, fie prin acțiune asupra ADN-girazei. Astfel, rifampicinele (rifampicina, rifabutina, rifaximina) și macrociclinele (fidaxomicina) **inhibă ARN-polimeraza ADN-dependentă.** Aceasta este o enzimă de mare importanță pentru metabolismul celular. Ea determină sinteza de acid ribonucleic (ARN) pe modelul acidului dezoxiribonucleic (ADN). Astfel, ARN-ul copiază codul genetic înscris în ADN. ARN-ul astfel format transmite mesajul genetic ribozomilor care vor sintetiza proteine specifice acestui mesaj. Intervenind în acest lanț și blocându-l, rifampicina tulbură profund metabolismul microbian, având efect bactericid de tip absolut. Selectivitatea de acțiune este asigurată de faptul că ARN-polimeraza ADN-dependentă a bacteriilor asupra cărora acționează aceste antibiotice este diferită de cea existentă în celulele organismului uman. Totodată, antibioticele pot afecta metabolismul acizilor nucleici și prin acțiunea asupra **ADN-girazei și a topoizomerazei IV bacteriene** implicate în menținerea structurii supraspiralate a ADN-ului. Astfel acționează acidul nalidixic, precum și chinolonele halogenate (ciprofloxacină, ofloxacină, moxifloxacină, levofloxacină). Selectivitatea lor de acțiune este asigurată de faptul că celulele organismului uman nu au girază.

5. Alte substanțe **inhibă transformarea PABA în acid dihidrofolic** (de exemplu, sulfamide precum sulfametizol, sulfametoxazol, salazopirina, sulfaguanidina, sulfadiazina) sau **inhibă transformarea acidului dihidrofolic în tetrahidrofolic** (trimetoprimul). Aceste medicamente au molecule asemănătoare chimic cu acidul paraaminobenzoic (PABA), factor important de creștere pentru microbi. Plecând de la acest acid, microorganismele își sintetizează acid folic, substanță esențială pentru formarea bazelor azotate și a acizilor nucleici, necesari pentru creșterea și dezvoltarea normală. Microbii nu reușesc să facă diferența între acidul paraaminobenzoic și sulfamidă și, în loc să-și sintetizeze acid folic plecând de la factorul natural de creștere, își sintetizează un analog al acidului folic plecând de la sulfamide. Analogul este inactiv din punct de vedere metabolic. Cu alte cuvinte, aceste substanțe vor avea un efect **bacteriostatic. Asocierea dintre sulfametoxazol și trimetoprim are însă efect bactericid.**

Foarte multe alte substanțe cu acțiune antimicrobiană **acționează foarte specific**, neputând fi incluse în clasificarea prezentată mai sus. Astfel, metronidazolul, în condiții de anaerobioză, va interacționa cu ADN-ul bacterian, prin intermediul unei grupări nitro specifice. Nitrofuranii **determină apariția radicalilor anionici** care prin formarea de superoxid vor duce la alterarea proteinelor, a acizilor nucleici și a lipidelor bacteriene. Chimioterapicele antituberculoase **blochează sinteza acidului micolic**, component important al peretelui bacterian (izoniazida), sau acționează asupra micobacteriilor fagocitate (pirazinamida). Antifungicele polienice (amfotericina B, nistatina) **alterează membranele celulare fungice** prin fixare pe ergosteroli, azolii antifungici (ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) **blochează sinteza ergosterolului**; alilaminele de tipul terbinafinei determină acumularea de scualeni în celulele fungice, flucitozina determină inhibarea acizilor nucleici, griseofulvina inhibă acizii nucleici și mitozele, iar echinocandinele (caspofungina, anidulafungin și micafungina) blochează sinteza 1,3 beta-glicanului cu dezorganizarea peretelui celular fungic. La fel de specific acționează și medicamentele antivirale. Aciclovirul (un antiviral

Scanned with OKEN Scanner

anti-herpetic) și ribavirina blochează replicarea virală și inhibă ADN-polimeraza virală. Foscarnetul și lamivudina inhibă ADN-polimeraza și revers-transcriptaza, amantadina blochează canalele ionice M2 membranare, zanamivirul este un inhibitor de neuraminidază, boceprevirul și telaprevirul inhibă proteaza NS3 etc.

În prezent, există un arsenal important de antibiotice sau chimioterapice active asupra majorității microorganismelor patogene. De-a lungul timpului, foarte multe tulpini s-au adaptat însă la acțiunea antimicrobienelor prin dezvoltarea **rezistenței**, o consecință inevitabilă a folosirii terapiei antimicrobiene, mai ales că aceasta nu se face întotdeauna judicios.

Există în primul rând o **rezistență naturală** a microbilor la chimioterapice antibacteriene. Anumite specii microbiene nu au fost niciodată sensibile la anumite antibiotice. Astfel, de exemplu, penicilinele n-au fost niciodată active față de mycoplasme sau față de bacilii Gram-negativi pentru că acești microbi nu au perete celular și, deci, le lipsește tocmai substratul de acțiune al penicilinelor. Rezistența naturală este determinată de însăși specificitatea de acțiune a antibioticelor.

Mai există un tip de rezistență la antibiotice, și anume **rezistența dobândită**. Aceasta apare pe parcursul folosirii antibioticelor. Uneori, această rezistență este foarte importantă. Poate cel mai spectaculos exemplu este cel al stafilococilor aurii, care inițial erau foarte sensibili la penicilina G, astăzi în 90% dintre cazuri stafilococii fiind rezistenți la benzilpenicilină.

Pe parcursul unui tratament inadecvat cu antibiotice – fie dozele sunt prea mici, fie se administrează medicamentul la intervale prea mari de timp, fie durata tratamentului este prea scurtă etc. – se selecționează câteva celule microbiene rezistente la antibioticul respectiv. În continuare, însuși antibioticul favorizează înmulțirea acestor celule rezistente prin distrugerea germenilor sensibili și prin înlăturarea competiției pentru hrană. Pacientul în al cărui organism s-au produs astfel de modificări se poate însănătoși. El va transmite însă celor din jur microbi rezistenți la antibioticul cu care a fost tratat. Pentru unele chimioterapice, rezistența se instalează foarte rapid, **într-un singur pas**. La primul contact cu antibioticul, se selecționează germeni rezistenți. Acest fenomen poate apărea după administrarea de streptomicină, rifampicină, eritromicină, acid nalidixic etc. Pentru alte chimioterapice însă – peniciline, ciclosporine, cloramfenicol, sulfamide, nitrofurani (nitrofurantoina, furazolidona) – rezistența se instalează mai lent, în **mai mulți pași**. Apar inițial microbi toleranți la antibioticul cu care au venit în contact, urmând ca dintre aceștia să se selecționeze în etape succesive germeni tot mai rezistenți care se transmit de la un bolnav la altul. În acest caz, frecvența de apariție a rezistenței depinde de concentrația antibioticului la locul de acțiune.

Rezistența microbiană produsă prin mutații genetice este înscrisă în codul genetic al bacteriei și se transmite ereditar de la o generație la alta, cu toate că generațiile de bacterii se succed foarte rapid. În acest caz, se vorbește despre **o transmitere pe verticală** a informației genetice în cadrul aceleiași tulpini (toate bacteriile apărute din aceeași bacterie-mamă rezistentă la un antibiotic vor constitui o tulpină de bacterii rezistente la acest antibiotic).

Uneori, există însă și o **transmitere pe orizontală** a informației genetice a rezistenței la antibiotice, între bacterii aparținând unor tulpini diferite. Acest fenomen este posibil datorită faptului că bacteriile au două tipuri de material genetic:

Scanned with OKEN Scanner

unele gene sunt situate pe cromozomi, iar altele sunt situate sub formă de fragmente de acizi nucleici liberi în citoplasmă, numite **plasmide**. Caracterele codificate de genele situate pe cromozomi se transmit numai pe verticală de la o generație la alta. Caracterele codificate de gene situate la nivelul plasmidelor se pot transmite și pe orizontală.

Mecanismele prin care bacteriile reușesc să scape de efectul antibioticelor sunt variate.

1. Uneori, **se sintetizează enzime** care inactivează medicamentul. Cel mai cunoscut exemplu este cel al benzilpenicilinei inactivate de beta-lactamaza secretată de stafilococ. În cazul aminoglicozidelor, bacteria sintetizează enzime care inactivează antibioticul prin adenilare, acetilare sau fosforilare, iar în cazul cloramfenicolului pot apărea acetiltransferaze care îl inactivează specific.
2. Alteori, **este împiedicată pătrunderea medicamentului** în celulă. Se cunoaște faptul că aminoglicozidele pot pătrunde în interiorul celulei bacteriene prin intermediul porilor apoși, dat fiind faptul că aceste medicamente sunt hidrosolubile. Diminuarea numărului de astfel de pori crește rezistența bacteriei la aminoglicozid. În cazul tetraciclinelor, instalarea rezistenței se poate explica prin reducerea accesului către ribozomi ca urmare a reducerii transportului activ intrabacterian sau printr-un mecanism de eflux activ.
3. Câteodată, rezistența poate fi explicată prin modificări conformaționale la nivelul situsurilor de legare specifice de la nivel ribozomal. Bacteriile își pot **modifica această conformație spațială de pe subunitatea ribozomală 30S sau 50S**, ceea ce duce la o legare redusă a antibioticului la acest nivel (de exemplu, instalarea rezistenței la cicline). Foarte interesant este și mecanismul rezistenței la sulfamide. Se știe că în prezența sulfamidelor bacteriile își formează un analog de acid folic inactiv metabolic. Cu cât există mai mult acid paraaminobenzoic în mediu, cu atât bacteriile sunt mai rezistente la sulfamide. Pe parcursul timpului, unele bacterii „au învățat" să-și sintetizeze singure acid paraaminobenzoic, fără să-l mai ia din mediu, devenind astfel rezistente la sulfamide.

Practic, la scurtă vreme după introducerea unui antibiotic în practica medicală apar și tulpini de bacterii rezistente. Rezistența este **încrucișată** pentru antibioticele din aceeași familie. Există o competiție continuă între microbi și agenții antimicrobieni. În practica de zi cu zi, se fac foarte multe erori în prescrierea antibioticelor care au dus la instalarea rezistenței:

- prescrierea unui antibiotic care nu este susținut de un diagnostic clinic (de cele mai multe ori, antibioticul este asociat oricărei stări febrile);
- prescrierea antibioticelor în bolile virale, parazitare, alergice, neoplazii sau în colagenoze;
- folosirea antibioticelor fără a se ține cont de particularitățile de cinetică ale acestora;
- alegerea greșită a antibioticelor;
- asocieri inadecvate de antibiotice, supra- sau subdozaj, ritm de administrare neadecvat, durată scurtă a tratamentului, tratament prelungit, diverse abuzuri în profilaxia cu antibiotice.

Spectrul de activitate al unui chimioterapic antimicrobian este reprezentat de totalitatea tulpinilor sau speciilor microbiene sensibile la substanța respectivă.

Scanned with OKEN Scanner

Există antibiotice cu spectru îngust, cuprinzând un număr mai mic de bacterii, și antibiotice cu spectru larg. Din clasa celor cu spectru îngust, s-a descris un **spectru îngust de tip penicilină G**, care cuprinde coci Gram-pozitivi și Gram-negativi și bacili Gram-pozitivi, un **spectru îngust de tip streptomicină**, care cuprinde coci Gram-pozitivi și Gram-negativi și bacili Gram-negativi și un **spectru larg**, caracteristic pentru tetracicline și cloramfenicol, care cuprinde atât coci, cât și bacili, Gram-negativi și Gram-pozitivi și, în plus, germenii de tranziție reprezentați de chlamidii, rickettsii și mycoplasme. (Tabelul 14.1.).

Tabelul 14.1. Spectrul de activitate antibacteriană

	Betalactamine	Aminoglicozide	Tetraciclină	Cloramfenicol
Coci Gram +	+	+	+	+
Coci Gram –	+	+	+	+
Bacili Gram +	+		+	+
Bacili Gram –		+	+	+
Chlamidii			+	+
Micoplasme			+	+
Rickettsii			+	+

În acest tabel, s-ar putea introduce și alte chimioterapice antibacteriene. Astfel, sulfamidele sau unele cefalosporinele sunt antibiotice cu spectru larg, aminoglicozidele au spectru de tip streptomicină, penicilinele au spectru îngust de tip penicilină, eritromicina are un spectru asemănător penicilinei, fiind în plus activă și asupra unor germeni de tranziție, iar aminopenicilinele au spectrul de activitate antibacteriană ușor lărgit față de benzilpenicilină (incluzând și unii bacili Gram-negativi).

Cea mai sigură metodă de alegere a antibioticului optim într-o infecție rămâne **antibiograma**. Se poate întâmpla ca un microb să fie sensibil la un antibiotic pe antibiogramă, dar antibioticul să fie total ineficace în boala produsă de acel microb. Pentru a fi activ într-o boală infecțioasă, un antibiotic trebuie să pătrundă la locul infecției și să realizeze concentrații active în acel loc. De aceea, în alegerea antibioticului optim trebuie să se țină întotdeauna seama și de farmacocinetica acestuia în organism.

Nu întotdeauna concentrațiile ridicate realizate de medicament într-un țesut sau organ sunt benefice. Astfel, aminoglicozidele se concentrează mult în urechea internă și în urină, fiind din acest motiv ototoxice și nefrotoxice. Sulfamidele se concentrează atât de mult în urină, încât pot precipita sub formă de cristale care să lezeze structurile acestui organ și să producă hematurie sau chiar insuficiență renală.

Un alt criteriu de care trebuie să ținem seama în alegerea unui antibiotic este reprezentat de **reacțiile adverse** pe care acesta le poate determina. În legătură cu acest aspect, alegerea antibioticului nu trebuie să țină cont doar de infecție în sine, ci și de bolile asociate ale bolnavului și de particularitățile de reacție ale organismului său. Astfel, în cazul unui bolnav cu o infecție oarecare care prezintă și tulburări de auz, nu se vor prescrie aminoglicozide, chiar dacă microbii care i-au produs

Scanned with OKEN Scanner

infecția sunt sensibili la aceste antibiotice și chiar dacă acestea ar ajunge la locul infecției. De asemenea, oricât de eficiente ar fi penicilinele într-o infecție, nu i se vor administra niciodată unui pacient care a prezentat reacții alergice la vreuna dintre substanțele care aparțin clasei penicilinelor. În general, reacțiile adverse ale chimioterapicelor antibacteriene pot fi toxice, alergice sau biologice (microbiologice).

Reacțiile adverse toxice sunt dependente de doză. Probabilitatea ca o astfel de reacție să apară este cu atât mai mare cu cât în organism există o cantitate mai mare de medicament. În general, un medicament se acumulează în organism în trei situații: când se administrează în doze prea mari, când se administrează la intervale prea scurte de timp sau când pacientul nu poate să elimine medicamentul din organism.

Tendința de a administra în **doze mari** un antibiotic este uneori justificată, mai ales în cazul unor infecții severe sau la bolnavii cu apărare deficitară etc. În asemenea situații însă, tratamentul se face în condiții de spitalizare și se vor supraveghea atent și țintit posibilele reacții adverse, iar când este cazul, dozele se vor ajusta în funcție de nivelurile bactericide ale antibioticului la nivel plasmatic. Totuși, în cazul majorității pacienților nu este nevoie întotdeauna de doze foarte mari. În orice caz, dozele trebuie să fie în concordanță cu sensibilitatea germenelui și gradul de concentrare a antibioticului la locul infecției. Nici dozele prea mici nu sunt recomandabile: pe de o parte nu sunt active, iar pe de altă parte pot duce la apariția microbilor rezistenți.

În ceea ce privește **ritmul de administrare** al antibioticelor, acesta trebuie să fie în concordanță cu viteza lor de eliminare din organism, exprimată prin timpul de înjumătățire (T½) și care reprezintă timpul necesar pentru reducerea la jumătate a concentrației plasmatice a unui medicament. Conform unei cinetici de ordinul I, după o perioadă de timp egală cu de patru ori T½, practic, medicamentul se elimină complet din organism. Dacă antibioticul se va administra la intervale de timp mai mici decât de patru ori T½ și în cantități mai mari decât se elimină în intervalul dintre administrări, antibioticul se poate acumula în organism de la o doză la alta, putând atinge niveluri toxice.

O altă situație prin care se poate ajunge la reacții adverse de tip toxic este **împiedicarea eliminării medicamentului din organism**. Dacă dintr-un motiv sau altul este împiedicată eliminarea medicamentului, el se va acumula în organism și se vor realiza concentrații foarte mari, care pot fi toxice. Majoritatea medicamentelor antimicrobiene se elimină fie pe cale renală, prin urină, fie prin metabolizare hepatică, fie pe ambele căi.

Reacțiile alergice sunt o altă categorie de reacții adverse la antibiotice și se caracterizează prin faptul că nu depind de doză. Fenomene deosebit de grave, cum ar fi șocul anafilactic, pot să apară chiar și la doze mici. Astfel de reacții apar la anumite persoane cu un teren de tip special, alergic sau atopic, și numai dacă aceste persoane au mai venit în contact cu substanța respectivă sau cu o altă substanță înrudită chimic. De regulă, primul contact cu medicamentul, numit contact sensibilizant, nu determină niciun fel de manifestări patologice. După 5-14 zile de la acest eveniment, dacă individul a devenit alergic, orice alt contact cu medicamentul va determina întotdeauna reacții alergice. Din fericire, un individ alergic la mai multe substanțe nu este alergic la toate substanțele alergizante, și invers – față de o substanță alergizantă nu vor prezenta neapărat alergie toate persoanele atopice. Este important

Scanned with OKEN Scanner

de menționat că alergia se menține, de regulă, toată viața, dacă nu s-a efectuat un tratament de desensibilizare și că cel mai adesea este de tip încrucișat: o persoană alergică la o substanță este alergică la multe substanțe cu structură chimică asemănătoare. Este sugestiv exemplul alergiei încrucișate între peniciline sau cel al alergiei la sulfamide, care este încrucișată nu numai pentru sulfamidele antibacteriene, dar și pentru alte medicamente cu structură sulfamidică, cum ar fi sulfamidele antidiabetice, unele diuretice precum furosemidul sau acetazolamida, sau unele produse antiulceroase (Ulcosilvanil).

Nu toate căile de administrare ale medicamentelor sunt la fel de sensibilizante. Cea mai puțin sensibilizantă este **calea digestivă** (orală), fiind calea de administrare preferată a medicamentelor (atunci când condițiile o permit). **Cea mai alergizantă cale de administrare a medicamentelor este aplicarea locală direct pe tegumente sau mucoase.**

Reacțiile alergice la chimioterapice se manifestă foarte variabil. Cel mai adesea apar erupții cutanate, prurit, inflamație a mucoaselor și febră. O manifestare comună tipică pentru reacțiile alergice este erupția urticariană: pe piele apar pete ușor reliefate, de culoare roșie, care dispar la presiune și sunt foarte pruriginoase. Alte reacții adverse severe de tip alergic, cum sunt șocul anafilactic, sindromul Lyell, sindromul Stevens-Johnson sau hemopatiile imuno-alergice sunt rare, dar posibile.

Profilaxia reacțiilor alergice este dificilă. În primul rând, se impune folosirea cu mult discernământ a antibioticelor. Înainte de administrarea oricărui produs potențial alergizant, medicul trebuie să ia o anamneză cât mai corectă pacientului. Riscul este minim numai dacă pacientul a mai luat înainte medicamentul, în mai multe rânduri, și nu a avut manifestări de tip alergic. Dacă a mai luat o singură dată medicamentul și l-a suportat bine, s-ar putea ca acela să fi fost contactul sensibilizant și la a doua administrare să apară alergia. Pentru medicamentele puternic alergizante, cum sunt penicilinele și sulfamidele, este interzisă aplicarea pe tegumente și mucoase (cu excepția unor preparate speciale, cum ar fi colirul cu sulfacetamidă sau unguentul cu mafenid).

Întotdeauna când există risc de reacții alergice, bolnavul va fi urmărit cu atenție pe tot parcursul tratamentului. Odată apărută alergia, se oprește imediat administrarea medicamentului. Tratamentul manifestărilor alergice se face în funcție de gravitatea acestora.

O altă categorie importantă de reacții adverse o constituie **reacțiile de tip biologic** sau **microbiologic**, reacții caracteristice chimioterapicelor antimicrobiene. Administrarea oricărei substanțe antimicrobiene constituie o intervenție brutală în ecologia florei bacteriene a organismului și această intervenție poate avea consecințe nedorite.

În sensul celor prezentate, apar lipsite de riscuri antibioticele cu **spectru îngust** sau foarte îngust, în condițiile în care în spectrul lor de activitate nu sunt incluși și microbii saprofiți, cu condiția ca antibioticul să se adreseze agentului cauzal. În situația în care există o infecție provocată de mai mulți germeni, antibioticul va distruge concomitent toți microbii din spectrul său de activitate, existând probabilitatea ca ceilalți germeni care nu sunt incluși în spectrul de activitate să devină rezistenți și să se dezvolte mai rapid, prin înlăturarea concurenței, apărând suprainfecțiile microbiene (enterite stafilococice, candidoze digestive etc.). După

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul cu lincomicină sau clindamicină, a fost semnalată colită pseudomembranoasă, care este o suprainfecție cu *Clostridium difficile* ce apare din cauza înlăturării florei saprofite.

Distrugerea florei saprofite de la nivelul colonului poate avea și alte consecințe. Această floră produce vitamine din grupul B și vitamina K. Administrarea îndelungată de antibiotice cu spectru larg poate conduce la hipovitaminoze. În timpul sau după un tratament îndelungat cu astfel de antibiotice, este bine să se asocieze vitamine din grupul B și vitamina K, sau să se repopuleze colonul sau vaginul cu microbi saprofiți, fie sub formă de preparate comerciale prebiotice și probiotice (*Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium, Saccharomyces Boulardii*), fie, mai simplu, sub formă de iaurt. Bineînțeles, iaurtul se va administra astfel încât să nu influențeze absorbția antibioticului.

În unele infecții, un factor patogenic important îl reprezintă toxinele specifice microbilor. Există două tipuri de toxine: unele pe care microbii le eliberează în mediul înconjurător în timpul existenței lor și care se numesc **exotoxine** și altele pe care microbii le eliberează în jur numai după ce mor și care se numesc **endotoxine**.

În infecțiile cu microbi ce produc endotoxine, administrarea unei doze mari de antibiotice bactericide duce la o distrugere în masă a acestora și implicit la eliberarea unor cantități mari de endotoxine. În consecință, după primele doze de antibiotic are loc o agravare brutală a simptomatologiei bolii tratate, care poate merge uneori până la stare de șoc (**șoc endotoxinic, reacția Herxheimer**). Astfel de fenomene au fost descrise în sifilis după administrarea unor doze mari de penicilină, dar pot apărea și în leptospiroză, febră tifoidă, tuse convulsivă, septicemii, bruceloză sau lepră. Fenomenele nu impun de regulă oprirea tratamentului. Reacția apărută este un argument în favoarea eficacității antibioticului. Astfel, în infecțiile masive cu microbi care produc endotoxine, tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc treptat, ajungându-se abia în câteva zile la doza obișnuită.

O altă reacție adversă de tip biologic constă în **diminuarea răspunsului imun**. Pentru a forma anticorpi împotriva unui microb, organismul are nevoie de un timp de contact cu microbul respectiv. Omorârea rapidă a germenilor prin antibiotice scade acest timp de contact și astfel nu se mai formează un răspuns imun de calitate. Astfel de fenomene au fost descrise pentru febra tifoidă, rickettsioze, tularemie, bruceloză și scarlatină.

Din punct de vedere al utilizării clinice, chimioterapicele antimicrobiene se folosesc în principal terapeutic, dar există situații în care este necesară **administrarea profilactică** pentru prevenirea recidivelor sau complicațiilor unor afecțiuni de etiologie bacteriană. Cu toate că utilizarea profilactică a chimioterapiei antimicrobiene este discutabilă în prezent, există totuși niște indicații certe, cum ar fi profilaxia reumatismului articular acut (cu benzilpenicilină și derivate), a endocarditei bacteriene, a contacților de meningită meningococică, scarlatină, TBC sau sifilis. Chimioprofilaxia este indicată și pentru profilaxia infecțiilor cu enterobacteriacee după chirurgia intestinală sau din sfera genitală sau urologică.

În ceea ce privește **asocierile de antibiotice și chimioterapice de sinteză**, sunt situații clinice în care tratamentul simultan cu două sau mai multe substanțe poate fi avantajos.

Scanned with OKEN Scanner

În infecțiile grave de origine necunoscută sau în infecțiile mixte polimicrobiene, aceste asocieri se utilizează pentru a lărgi spectrul antimicrobian. Mai pot fi folosite în infecțiile cu germeni care devin rapid rezistenți la un chimioterapic (tuberculoză, HIV/SIDA, infecții cu *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sau *epidermoides*, *Helicobacter pylori*).

Există asocieri posibile agoniste, în care se folosesc mai multe chimioterapice bactericide degenerative sau acestea se asociază cu chimioterapice bactericide absolute. Este binecunoscută asocierea dintre peniciline și aminoglicozide, care însă nu este obligatorie, ci doar indicată în anumite situații clinice.

Uneori, asociațiile de chimioterapice pot fi antagoniste, cu scăderea activității antimicrobiene a uneia dintre substanțe. Spre exemplu, nu se asociază niciodată un antibiotic bacteriostatic (tetraciclină), care împiedică multiplicarea germenilor, cu un antibiotic bactericid degenerativ, care afectează doar germenii aflați în diviziune activă (peniciline, cefalosporine).

În prezent, se folosesc asocieri de antibiotice în anumite situații clinice bine definite, cum ar fi: endocardită, sepsisul sever, bolnavul neutropenic febril, infecțiile plurimicrobiene, infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*, TBC, pneumonii sau infecțiile HIV/SIDA și infecțiile gastrointestinale cu *Helicobacter pylori*. În toate aceste situații, asocierea antibioticelor poate fi justificată prin extinderea spectrului de acțiune, prin mecanismul sinergic, prin prevenirea instalării rezistenței sau prin reducerea dozei zilnice administrate din fiecare antibiotic în parte, ceea ce ar putea diminua rata efectelor adverse.

14.1.2. Beta-lactaminele

Beta-lactaminele sunt antibiotice care au la bază inelul beta-lactamic. În categoria beta-lactaminelor, pe lângă **peniciline** (penami) se mai află și alte clase de antibiotice cu structuri și proprietăți farmacologice înrudite, cum ar fi **cefalosporinele** (cefemele), **carbapenemii**, **monobactamii**, **tribactamii** și **inhibitorii de beta-lactamază**. Beta-lactaminele sunt antibiotice care inhibă sinteza peretelui bacterian. Consecutiv, microorganismele care au un mediu intracelular hiperton nu mai pot face față variațiilor de osmolaritate ale mediului înconjurător. Mediul intracelular hiperton va atrage apa în interiorul bacteriei, volumul acesteia va crește foarte mult, până când în cele din urmă rezultă liza și moartea celulei bacteriene. Beta-lactaminele sunt active numai în timpul diviziunii, atunci când se formează noi porțiuni de perete bacterian, acțiunea lor fiind degenerativ-bactericidă.

14.1.2.1. Penicilinele

Penicilinele reprezintă cea mai importantă familie de antibiotice, cu peste 40 de molecule existente la ora actuală. Din punct de vedere chimic, penicilinele au la bază **acidul 6-aminopenicilanic**, care conține un inel tiazolidinic legat de un inel beta-lactamic, ceea ce permite includerea lor în grupa antibioticelor beta-lactamice.

O modificare cât de mică a nucleului acidului penicilanic atrage după sine ineficacitatea antibioticului. Distrugerea legăturii C-N- din nucleul beta-lactamic transformă acidul penicilanic în acid peniciloic, total lipsit de activitate antibacteriană.

Scanned with OKEN Scanner

Legătura poate fi desfăcută de o serie de enzime numite penicilinaze, secretate de diverși microbi. Una dintre speciile microbiene care are cele mai multe tulpini secretoare de penicilinază este stafilococul auriu. Deși a fost descoperită pe o cultură de stafilococ auriu, astăzi, în 90% dintre cazuri, penicilina G este inactivă față de acest microb care se apără de antibiotic secretând penicilinaza.

O altă zonă importantă a structurii chimice a penicilinelor o reprezintă legătura amidică. Și aceasta poate fi desfăcută de unele enzime bacteriene numite amidaze, care de asemenea inactivează antibioticul. Amidazele au mai ales importanță industrială. Prin desfacerea legăturii amidice, este posibilă înlocuirea radicalului R natural cu un alt radical de sinteză. În acest sens, se poate vorbi despre peniciline naturale și peniciline de semisinteză, care păstrează astfel nucleul produs pe cale naturală, la care se adaugă radicalul R obținut prin sinteză. Diferitele peniciline se deosebesc între ele, din punct de vedere chimic, în special prin acest radical R.

Mecanismul de acțiune al penicilinelor este comun tuturor moleculelor care aparțin acestei clase: împiedică sinteza peptidoglicanului peretelui bacterian și activează autoliza bacteriană. Imediat după descoperirea penicilinei, s-a considerat că mecanismul principal de acțiune al beta-lactaminelor s-ar datora inhibării diviziunii microorganismelor cu rată mare de multiplicare și doar abia câțiva ani mai târziu s-a stabilit că penicilina acționează asupra precursorilor peretelui celular bacterian, numiți nucleotide Park. Penicilinele sunt astfel inhibitori competitivi ai unor enzime denumite generic PBP (*penicilin-binding proteins*) sau proteine care leagă penicilina (transpeptidaze, carboxipeptidaze, endopeptidaze, transglicozilaze). Prin împiedicarea reacției de transpeptidare, peretele bacterian nu se mai formează, ceea ce va duce în final la moarte bacteriană. În același timp, se știe și că peniciline din clase diferite se pot lega de una sau mai multe PBP-uri diferite. În practica medicală, se pot asocia două peniciline, pentru că acțiunea lor va fi probabil sinergică asupra a două PBP-uri diferite și nu vor intra în competiție pentru același loc de acțiune. Astfel, cel puțin teoretic se poate asocia ampicilina cu oxacilina sau cloxacilina.

Totuși, mecanismul de acțiune al penicilinelor la nivel molecular este parțial cunoscut, pe lângă mecanismul menționat anterior, penicilinele fiind implicate și în activarea unor enzime autolitice bacteriene (de exemplu, muramil-sintetaza), care remodelează și distrug peretele bacterian. În esență, penicilinele au o acțiune de tip bactericid degenerativ, fiind active doar pe celulele bacteriene aflate în stare de multiplicare activă.

Spectrul de activitate al penicilinelor variază în funcție de diversele clase de peniciline. Astfel, penicilinele naturale, printre care benzilpenicilina (penicilina G) și alte peniciline asemănătoare, au un spectru îngust de activitate, incluzând coci Gram-pozitivi (*Streptococcus pyogenes, Peptostreptoccocus*), coci Gram-negativi (*Neisseria meningitidis*), bacili Gram-pozitivi aerobi (*Bacillus anthracis, Corynebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes, Erysipelotrix rhusiopatiae*) și anaerobi (*Clostridium botulinum, tetani, perfringens, Actinomyces israeli*), spirochete și leptospire (*Leptospira* spp., *Treponema, Borellia* spp., *Spirillum*). Bacilii Gram-negativi sunt rezistenți, deoarece au o membrană fosfolipidică la exteriorul peretelui celular, care nu permite pătrunderea acestui grup de peniciline până la nivelul peretelui bacterian.

Scanned with OKEN Scanner

Penicilinele cu spectru lărgit (de tip ampicilină) au o moleculă hidrofilă și pot traversa porii apoși din membrana exterioară a unor bacili Gram-negativi și vor fi active în plus față de penicilina G și pe câțiva bacili Gram-negativi. **Penicilinele antistafilococice** vor fi active în plus față de benzilpenicilină și pe stafilococul secretor de penicilinază.

Penicilinele nu sunt active pe microorganismele care nu posedă perete celular (*Rickettsii, Chlamydii, Mycoplasme*), pe micobacterii, pe majoritatea bacililor Gram-negativi aerobi sau pe *C. difficile*. Există și peniciline cu spectru lărgit active față de *Pseudomonas* sau peniciline cu spectru îngust active față de enterobacteriacee.

Rezistența la peniciline apare din cauza sintezei de beta-lactamaze sau a scăderii permeabilității peretelui bacterian. Astfel, se poate vorbi despre o rezistență naturală a microbilor la peniciline și despre o rezistență dobândită. Aceasta apare pe parcursul folosirii acestor antibiotice. Uneori, această rezistență este foarte importantă, cel mai spectaculos exemplu fiind cel al stafilococilor aurii, care inițial erau foarte sensibili la penicilină G, iar astăzi în 90% dintre cazuri sunt rezistenți.

Proprietățile farmacocinetice sunt variabile în funcție de diversele tipuri de peniciline. Astfel, există mai multe peniciline active doar parenteral, deoarece dacă sunt administrate oral sunt inactivate de aciditatea gastrică. Așa se explică biodisponibilitatea nulă a penicilinei G după administrare orală. În schimb, unele peniciline sunt active oral, fiind relativ rezistente la acidul clorhidric din stomac (penicilina V). Penicilinele se distribuie bine în majoritatea țesuturilor, la nivelul sinusurilor, în urechea medie, la nivelul aparatului respirator, la nivelul faringelui, în rinichi, ficat, la nivelul tegumentelor sau mucoaselor. Penicilinele se concentrează puțin în seroase, în umoarea apoasă, în os, în articulații și în lichidul cefalorahidian. În prezența inflamației, pătrunderea în seroase este îmbunătățită, atingând un nivel de 25-75% din concentrația serică. Totodată, trecerea prin bariera hematoencefalică este și ea crescută în condițiile unui meninge inflamat, în această situație fiind însă necesare doze mari de peniciline (de peste 20 de milioane UI/zi) pentru a realiza concentrații minime inhibitorii (CMI) în LCR. Majoritatea penicilinelor se excretă rapid pe cale renală, predominant prin secreție tubulară activă și foarte puțin prin filtrare glomerulară.

Penicilinele sunt antibioticele cel mai puțin **toxice**. Doar dozele foarte mari de penicilină G (benzilpenicilina) pot provoca fenomene neurotoxice manifestate prin stări confuzionale, fasciculații musculare și convulsii, în special la pacienții cu meningite, epilepsie sau uremie. De cele mai multe ori, aceste fenomene neurotoxice sunt favorizate de afecțiunile preexistente ale sistemului nervos central.

Cele mai importante și grave reacții adverse ale penicilinelor sunt cele de **natură alergică**. Sensibilizarea este încrucișată între peniciline, dar și cu cefalosporinele, în 10% dintre cazuri. Aceste reacții alergice nu depind de doză, putând apărea chiar și după doze mici, și presupun întotdeauna existența unui contact sensibilizant. Benzilpenicilina poate genera frecvent reacții de sensibilizare. În schimb, penicilinele semisintetice sunt ceva mai puțin sensibilizante, cu excepția ampicilinei, care produce frecvent erupții cutanate. Cea mai alergizantă cale de administrare este cea locală, în timp ce calea parenterală are un risc maxim de declanșare a reacțiilor adverse grave. Principalele și cele mai frecvente reacții alergice sunt cele cutanate

Scanned with OKEN Scanner

(urticarie, prurit, erupții diverse), edem Quincke, manifestarea cea mai gravă fiind șocul anafilactic, care de altfel are și cea mai mare mortalitate.

Penicilinele pot produce ca reacții adverse și **reacții de tip biologic** sau microbiologic. O reacție adversă de tip biologic este **reacția Herxheimer**, care poate apărea în primele zile de tratament al sifilisului florid cu doze mari de penicilină, din cauza eliberării masive de endotoxine prin distrugerea unei cantități mari de treponeme. Apar febră, frison, cefalee, mialgii, artralgii și uneori chiar reactivarea leziunilor sifilitice, cu o durată de 1-3 zile. Odată apărută această reacție adversă, nu se impune oprirea administrării antibioticului, ci doar administrarea unor doze mai mici. De cele mai multe ori, profilaxia apariției acestei reacții presupune începerea tratamentului cu doze mici de antibiotic, administrarea de acid acetilsalicilic, antihistaminice și chiar corticoizi orali.

După administrarea intravenoasă de doze mari de peniciline, pot apărea și alte reacții adverse, precum tulburări de agregare plachetară. Dozele mari de penicilină G potasică pot determina hiperpotasemie manifestată prin spasme musculare, comă și stop cardiac. Administrarea intramusculară a penicilinelor poate produce iritație locală, dureri sau chiar necroză. De asemenea, au fost raportate accidente embolice arteriale sau venoase după administrare parenterală.

În clasa penicilinelor, sunt cuprinse mai multe substanțe grupate după natura și spectrul lor de activitate. Astfel, se poate vorbi despre **peniciline naturale** sau **peniciline de semisinteză**. Din clasa penicilinelor naturale fac parte **benzilpenicilina, benzatinbenzilpenicilina, procainbenzilpenicilina, fenoximetilpenicilina.**

Benzilpenicilina (penicilina G) este o penicilină naturală obținută în prezent dintr-o tulpină de *Penicillium chrisogenum*. Spectrul său este îngust și, cu toate că stafilococul auriu secretor de penicilinază și-a câștigat rezistență, mai mulți germeni au rămas foarte sensibili la penicilină G. Astfel sunt: streptococul, meningococul, *Treponema pallidum*, *Clostridium perfringens* (determină gangrena gazoasă), *Clostridium botulinum* (determină botulismul), *Clostridium tetani* (determină tetanosul), *Bacillus anthracis* (determină antraxul sau cărbunele), *Actinomyces*, *Bacteroides* etc. În general, se apreciază că pe microbii pe care este activă penicilina G celelalte peniciline sunt de 6-8 ori mai puțin active.

În concluzie, benzilpenicilina și celelalte peniciline naturale au ca **indicații de elecție** tratamentul anginei streptococice, scarlatinei, reumatismului articular acut, erizipelului, gangrenei gazoase, antraxului, botulismului, sifilisului, actinomicozei și leptospirozei. Penicilina G este inactivată de aciditatea sucului gastric. Din acest motiv, antibioticul se administrează numai injectabil. Deoarece se elimină foarte repede din organism, administrările trebuie făcute la intervale regulate de timp – cel mai adesea din 6 în 6 ore; în cazurile grave, se poate administra mai des, chiar din 4 în 4 ore ($T_{1/2}$ este de 30-40 de minute).

Penicilina G se dozează în unități internaționale (UI). O UI reprezintă aproximativ 0,6 mcg, cantitatea care produce o zonă de inhibiție cu diametrul de 24 mm a culturii pe geloză a tulpinii Oxford de stafilococ auriu. Dozele de penicilină G variază în funcție de gravitatea infecției și de posibilitatea antibioticului de a pătrunde la locul infecției. Cel mai frecvent sunt suficiente doze de 1 600 000-3 200 000 UI/24 de ore. Uneori însă, sunt necesare doze foarte mari: 20-40 000 000 UI/24 de ore. În funcție

Scanned with OKEN Scanner

de cel de-al doilea radical, penicilina G poate fi sodică sau potasică. Se preferă una sau alta dintre peniciline, în funcție de bolile asociate ale pacientului.

Prin grefarea unui radical R voluminos la nucleul de bază, se obțin **penicilinele de depozit**. Este vorba aici despre **benzatinbenzilpenicilină** (benzatinpenicilina G), comercializată la noi în țară sub numele de **Moldamin**. Acest tip de penicilină G nu este solubil în apă. Amestecul cu apa distilată formează o suspensie care, injectată intramuscular, se absoarbe lent de la locul injectării, timp de 1-4 săptămâni, formând la nivelul locului de injectare un depozit. Moldaminul nu este, în general, util pentru tratamentul curativ, ci pentru tratamentul profilactic. Se folosește pentru profilaxia infecției streptococice la pacienții cu reumatism poliarticular acut. Moldaminul se administrează în doză de 1 200 000-2 400 000 UI la adult, i.m., de obicei o doză/săptămână, în timp ce în lues se poate administra la trei zile.

Procainpenicilina G (Efitard) este o sare cristalină a benzilpenicilinei cu procaina. Realizează tot un preparat retard, care se absoarbe lent de la locul injecției intramusculare și menține penicilinemia aproximativ 12 ore. Se administrează sub formă de injecții intramusculare, fiind mai rar folosită, din cauza riscului marcat de a declanșa alergii.

O altă penicilină naturală este **penicilina V (fenoximetilpenicilina)**. Penicilina V are toate proprietățile penicilinei G, cu o singură excepție: este mult mai rezistentă la acțiunea acidului clorhidric din stomac și poate fi administrată oral. Penicilina V se administrează exclusiv pe cale orală, în infecții cu microbi sensibili la peniciline, dar nu este utilă decât în infecțiile ușoare sau moderate, deoarece absorbția intestinală este limitată. Doza obișnuită este de 800 000 UI la 6 ore, cu o doză zilnică de 3-6 000 000 UI/zi la adult. Penicilina V rămâne antibioticul de elecție în tratamentul anginei streptococice sau în profilaxia contacților în caz de scarlatină.

Din clasa penicilinelor de semisinteză fac parte mai multe subclase:

- O primă categorie de **peniciline de semisinteză** o constituie **penicilinele antistafilococice**. Ele se mai numesc și **peniciline „M"**. Acestea acționează asupra acelorași microbi ca și penicilina G, numai că **nu pot fi distruse de penicilinaza** secretată de stafilococul auriu, astfel încât vor fi active și pe stafilococii penicilinazo-secretori. Față de ceilalți microbi, penicilinele antistafilococice au activitate mult mai slabă decât penicilina G. Deci, singura indicație a acestor peniciline o constituie **infecțiile stafilococice** precum: infecții ale tegumentelor și țesuturilor moi, inclusiv stafilococia malignă a feței, furunculoza, osteomielita, septicemiile stafilococice, endocardite și osteoartrite. Din punct de vedere cinetic, există diferențe între diverșii compuși aparținând acestei clase: oxacilina se absoarbe în proporție de 30% digestiv, în timp ce dicloxacilina și flucloxacilina se absorb în procent de 50% digestiv. Nafcilina nu se absoarbe digestiv. $T_{1/2}$ este scurt pentru toate penicilinele antistafilococice: 25-45 de minute; de aceea, administrarea lor se face la intervale de șase ore. Dicloxacilina se elimină predominant renal, în timp ce oxacilina se elimină predominant biliar.

Prima penicilină penicilinazo-rezistentă folosită a fost **meticilina**, care are o activitate relativ slabă și nu poate fi administrată oral pentru că este distrusă de acidul clorhidric din stomac. În plus, poate provoca nefrită interstițială, motiv pentru care în prezent a fost înlocuită cu **izoxazolilpenicilinele**, care sunt mai active

Scanned with OKEN Scanner

decât meticilina și se pot administra oral. Dintre acestea, cea mai cunoscută este **oxacilina**. Se administrează oral, 2-4 g pe zi în patru prize, putându-se ajunge în cazuri grave până la 12 g pe 24 ore. Există și sub formă injectabilă. Alte izoxazolilpeniciline sunt: **cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina** și **nafcilina**. Reacțiile adverse ale acestor peniciline antistafilococice sunt asemănătoare celor determinate de penicilina G.

- O altă grupă de peniciline de semisinteză o constituie penicilinele cu spectru lărgit, reprezentate de **aminopeniciline (peniciline A)**. Se numesc peniciline cu spectru lărgit pentru că, pe lângă microbii pe care este activă penicilina G, acestea sunt active și pe o serie de *bacili Gram-negativi*, cum ar fi *H. influenzae non B*, *Escherichia coli*, *Bordetella pertussis* și *Vibrio holerae*. De asemenea, ele se folosesc în scheme polichimioterapice pentru eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ulcer gastric sau duodenal. Cea mai utilizată penicilină cu spectru larg este **ampicilina**. Are o absorbție modestă digestivă (40%), are un $T_{1/2}$ de 60-75 de minute, se leagă puțin de proteinele plasmatice (20%), difuzează bine la nivel biliar, urinar și respirator și în meningele inflamat. Se elimină 60% pe cale urinară și biliară. La acest nivel, se concentrează foarte bine, realizează concentrații superioare celor plasmatice și din acest motiv este recomandată în colecistite sau angiocolite. Ampicilina este de elecție și în tratamentul pneumoniei cu pneumococ, în ***infecțiile stomatologice***, în profilaxia endocarditei și în infecțiile urinare cu germeni sensibili.

Ampicilina rezistă la acțiunea acidului clorhidric și se poate administra și oral. Doza medie este de 2-4 g pe 24 de ore, putând ajunge până la 12 g/zi la adult, administrată la 4-6 ore oral, i.v. sau i.m. Ca reacții adverse ea poate distruge flora saprofită de la nivelul intestinului, producând dismicrobisme intestinale, poate genera reacții alergice (urticarie, șoc anafilactic) sau erupții cutanate în cazul administrării ei în infecțiile cu citomegalovirus sau cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă).

O altă penicilină cu spectru larg, care aparține grupei aminopenicilinelor, este **amoxicilina**. Proprietățile antibacteriene ale amoxicilinei sunt asemănătoare cu cele ale ampicilinei, dar spre deosebire de aceasta amoxicilina se absoarbe mult mai bine din intestin (peste 90% din cantitatea administrată). Absorbindu-se aproape în totalitate din tubul digestiv, determină rareori dismicrobisme intestinale. De asemenea, concentrațiile sangvine realizate de amoxicilină sunt de trei ori mai mari decât cele realizate de ampicilină, pentru aceeași doză administrată. Amoxicilina se administrează în doză de 1-8 g/zi la adult la 6-8-12 ore oral, i.m. sau i.v. Precum ampicilina, și amoxicilina prezintă o frecvență relativ mare a erupțiilor cutanate (tip rash), în special la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă.

Un alt reprezentant al acestei clase este **bacampicilina** – un medicament care eliberează în organism ampicilină după ce a fost în prealabil hidrolizat.

- **Penicilinele antipiocianic** includ penicilinele active față de *Pseudomonas aeruginosa*, bacil Gram-negativ aerob cunoscut și sub numele de bacil piocianic, germen rezistent la foarte multe antibiotice. Prin înlocuirea radicalului R al penicilinei cu un radical carboxibenzil, s-a obținut subclasa **carboxipenicilinelor**, iar prin înlocuirea aceluiași radical R al penicilinei cu gruparea ureido, s-a obținut

Scanned with OKEN Scanner

o altă subclasă numită **ureidopeniciline**. Din clasa carboxipenicilinelor, prima substanță descoperită a fost **carbenicilina**.

Activitatea carbenicilinei este, în general, mult mai slabă decât a penicilinei G. La fel ca benzilpenicilina, carbenicilina este distrusă de penicilinază, astfel încât principala ei indicație rămâne infecția cu piocianic. În spectrul de activitate al carboxipenicilinelor, intră germenii sensibili la aminopeniciline, la care se adaugă în plus *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp., *Proteus* indol-pozitiv, *Morganella, Serratia* spp., *Providentia* spp. și alți vibrioni. Alături de carbenicilină, din clasa carboxipenicilinelor se mai folosește și **ticarcilina**. Aceasta este indicată în infecțiile cu bacili Gram-negativi, în special piocianic, rezistenți la alte antibiotice și de cele mai multe ori în asociere cu aminoglicozidele. Ticarcilina se administrează în doze de 4-24 g/zi la adult la șase ore i.v. Prin asocierea ticarcilinei cu acidul clavulanic (inhibitor de beta-lactamază), se lărgește spectrul acesteia, combinația fiind activă și pe stafilococ (preparatul comercial este cunoscut sub denumirea de **Timentin**).

- **Din clasa ureidopenicilinelor fac parte piperacilina, mezlocilina și azlocilina.**

Spectrul de activitate al acestei clase include în special germeni din genul *Enterobacteriaceae*. Aceste medicamente sunt active atât pe germeni care produc cefalosporinaze, cât și pe germeni rezistenți la aminopeniciline și cefalosporine de generația I. Aceste medicamente au ca indicație de elecție meningitele cu bacili Gram-negativi, infecțiile sistemice cu germeni sensibili sau profilaxia după chirurgia colorectală sau ginecologică.

- **Penicilinele active pe enterobacteriacee** sunt cunoscute și sub denumirea de **amidinopeniciline**. Sunt antibiotice care au un spectru îngust, reprezentat în special de bacilii Gram-negativi (*Enterobacter, E. coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Citrobacter*). Sunt rezistenți la aceste antibiotice germeni precum *P. aeruginosa, Acinetobacter* și *Morganella*. Din această clasă face parte **mecilinamul**, bacteriostatic la concentrații obișnuite, dar bactericid la concentrații urinare mari. Este indicat în special în tratamentul infecțiilor urinare cu germeni sensibili sau în tratamentul febrei tifoide sau paratifoide. Alte molecule înrudite cu mecilinamul sunt **pivmecilinamul** (activ oral) și **sulbenicilina**.

Utilizările penicilinelor în stomatologie

Dintre toate beta-lactaminele, penicilina V este una dintre cele mai frecvent prescrise beta-lactamine în cazul infecțiilor dentare. Astfel, penicilina V se utilizează în gingivitele și stomatitele produse de *Leptotrichia buccalis* și fuso-spirochete. Penicilina G este rezervată doar infecțiilor orodentare severe, la pacienții cărora nu li se poate administra un antibiotic pe cale orală. Penicilina G este indicată în celulita submaxilară, osteomielita acută a maxilarului sau ocazional în abcesul alveolar acut, numai dacă extracția dentară trebuie temporizată. Profilactic, penicilina G este indicată în profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu antecedente de cardită reumatismală sau în cazul infecțiilor stomatologice cu germeni anaerobi, în actinomicoză sau mastoidite, osteomielită, infecții periodontale sau artrită supurată, toate cauzate de germeni specifici. Deși se utilizează în gingivitele ulcerative, astăzi penicilina G a fost înlocuită cu metronidazolul.

Scanned with OKEN Scanner

Ampicilina, în asociere cu gentamicina, este utilizată în cazul pacienților cu risc crescut de endocardită bacteriană secundară bacteriemiei cauzate de procedurile stomatologice. Asocierea ampicilină-sulbactam este utilizată în infecțiile spațiilor laterofaringiene apărute după infecții odontogene la pacienții imunodeprimați. Asocierea amoxicilină-acid clavulanic se administrează în cazul periodontitei refractare produse de peptostreptococ, streptococul beta-hemolitic sau de bacilii Gram-negativi anaerobi. Totuși, și amoxicilina începe să câștige teren datorită proprietăților ei farmacocinetice net superioare, fiind în prezent, alături de penicilina V, printre antibioticele de elecție în infecțiile acute orofaciale. În cazul infecțiilor orodentare generate de germenii secretori de penicilinaze sau la pacienții alergici la peniciline, se preferă fie eritromicina, fie clindamicina. Există unele infecții periodontale provocate de germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi atât aerobi, cât și anaerobi. În aceste condiții, se administrează combinația amoxicilină-metronidazol.

14.1.2.2. Cefalosporinele

Cefalosporinele (cefemele) sunt o grupă de antibiotice beta-lactamice, similare penicilinelor din punct de vedere al structurii chimice, al mecanismului de acțiune și al reacțiilor adverse. Au ca nucleu de bază acidul 7-aminocefalosporanic. Există și alte substanțe înrudite structural cu cefalosporinele, precum **cefamicinele, carbacefemele și oxacefalosporinele**. Cefalosporinele nu acționează pe *Listeria monocytogenes, Enterococcus* spp., stafilococul meticilino-rezistent (cu excepția ceftarolinei și a ceftobiprolului), *Clostridium difficile, Mycoplasme, Chlamydii, Rickettsii, Mycobacterium.*

Cefalosporinele acționează printr-un **mecanism bactericid**, similar penicilinelor, prin **fixarea pe proteine receptoare specifice (PBP), în special PBP3**. Este împiedicată astfel sinteza peretelui celular și sunt activate enzimele autolitice din peretele celular. După criterii microbiologice, cefalosporinele se clasifică **în cinci generații (I, II, III, IV, V)**. O altă clasificare, clinică, se referă la calea de administrare, fiind împărțite în cefalosporine injectabile și cefalosporine de uz oral.

Prima generație de compuși semisintetici cuprinde, printre altele, **cefalexina, cefalotina, cefradina, cefatrizina, cefadroxilul, cefazolina, cefapirina etc**. Acestea se administrează pe cale orală și/sau parenterală. Cefalosporinele din prima generație acționează în special pe **coci Gram-pozitivi, coci Gram-negativi, bacili Gram-pozitivi aerobi și anaerobi și pe bacili Gram-negativi aerobi**. Spectrul lor antibacterian însumează de fapt spectrul de tip penicilină, oxacilină și ampicilină. Au o eficacitate maximă asupra pneumococului, a streptococului, a meningococului și a stafilococului auriu meticilino-sensibil, și acționează mai puțin asupra celui penicilinazo-secretor. Mai sunt active și pe *H. influenzae, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella.* Stafilococii rezistenți la meticilină și enterococul sunt rezistenți la acțiunea acestor cefalosporine, precum și a celor din generația a II-a și a III-a. Aceste cefalosporine sunt indicate în infecțiile ORL, bronsice, cutanate și în tratamentul profilactic din chirurgie. Ca reacții adverse pot produce alergii (în 5% dintre cazuri încrucișate cu penicilinele), leucopenie, trombopenie, flebită sau tromboflebită (în special după cefalotină). Cefaloridina în special, și cefalotina mai puțin, sunt nefrotoxice, efect agravat

Scanned with OKEN Scanner

de asocierea cu aminoglicozidele. Dintre cefalosporinele din generația I care se administrează oral, pot fi amintite cefalexina și cefadroxilul, care se administrează în doză de 2-4 g/zi la adult la interval de opt ore. Dintre cele injectabile, cefazolina este cea mai utilizată.

Cefalosporinele din a II-a generație cuprind substanțe precum: **cefaclorul, cefuroxima, cefonicidul, cefamandolul, cefprozilul,** precum și **cefamicine (cefoxitima, cefotetanul, ceftamezolul)** sau **carbacefemi (loracarbef).** Cefuroxima și cefaclorul sunt active pe cale orală, iar restul doar parenteral. Spectrul lor însumează spectrul penicilinei G, al oxacilinei, al ampicilinei, al gentamicinei și al metronidazolului. În comparație cu cefalosporinele de generația I, cele de generația a II-a acoperă un spectru mai larg, fiind active în plus față de acestea pe mai mulți germeni Gram-negativi, precum și pe *Bacteroides fragilis.* Totuși, sunt mai puțin active decât primele substanțe asupra germenilor Gram-pozitivi. Nu sunt active pe enterococi și *Pseudomonas aeruginosa.* Cefamicinele au activitate superioară pe bacilii Gram-negativi aerobi și au rezistență superioară la acțiunea beta-lactamazelor. Reacțiile adverse ale cefalosporinelor din generația a II-a sunt mai reduse decât cele produse de cefalosporinele din generația I. Cefamandolul, cefotiamul și cefotetanul produc, datorită prezenței radicalului metil-tio-tetrazol, reacții de tip disulfiram. De asemenea, aceste substanțe pot determina și hipoprotrombinemie sau hipopotasemie. Totodată, au fost descrise și creșteri ale transaminazelor, ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei. Cefalosporinele din această clasă sunt de elecție în infecțiile ORL, în cele bronhopulmonare, ginecologice, cutanate și de părți moi, în infecțiile urinare și ca tratament profilactic în chirurgie.

Cefalosporinele din a III-a generație au ca reprezentanți: **cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, ceftibutenul, cefetametul, cefpodoxima, cefdinir, cefditoren, cefmenoxim, cefsulodin.** Asemănător cu aceste structuri sunt și **oxacefemele,** precum **latamoxeful** sau **flomoxeful.**

Caracteristica majoră a acestei generații de cefalosporine este reprezentată de extinderea spectrului de activitate pe germeni Gram-negativi, precum *Citrobacter, Klebsiella, Morganella, Salmonella, Shigella, Pasteurella, E. coli, Proteus mirabilis, vulgaris* și *H. influenzae.* Legionelele sunt rezistente la aceste cefalosporine. Din punct de vedere cinetic, absorbția este variabilă după administrare orală. $T_{1/2}$ este variabil în funcție de preparat – de exemplu, pentru ceftriaxonă este de 7-8 ore, în timp ce pentru cefotaximă este de 60 de minute. Au o difuziune tisulară bună, inclusiv în LCR (mai ales în condițiile unui meninge inflamat), ceea ce le indică în tratamentul meningitelor cu germeni sensibili. De cele mai multe ori, se elimină pe cale renală sub formă activă (cefotaxima se metabolizează hepatic). Ceftriaxona și cefoperazona se excretă în principal pe cale biliară. Ca reacții adverse pot produce reacții alergice, pseudocolecistită prin sludge biliar, neutropenie, eozinofilie și trombocitoză. Cefalosporinele cu o catenă laterală metiltiotetrazolică, care au o structură asemănătoare anticoagulantelor cumarinice, prezintă acțiuni similare acestora, de scădere semnificativă a activității protrombinice. Dintre cefalosporinele care pot determina astfel de reacții adverse, putem aminti cefoperazona și latamoxeful, care are în plus și acțiune antiagregantă plachetară. Cefoperazona și cefmenoxima pot da reacții adverse de tip disulfiram. Majoritatea cefalosporinelor din această clasă produc creșteri ale transaminazelor și diaree

Scanned with OKEN Scanner

postmedicamentoasă. În plus, mai pot apărea suprainfecții, deoarece multe cefalosporine de generația a III-a sunt ineficace față de unele bacterii Gram-pozitive (în special stafilococi meticilino-rezistenți și enterococi), care pot prolifera în timpul terapiei cu asemenea antibiotice. Cefalosporinele din această generație sunt antibiotice de rezervă, indicate în infecțiile grave, localizate sau generalizate cu germeni sensibili din meningite, infecții respiratorii, urinare, endocardite, de părți moi sau cutanate și infecții din sfera ORL. Dintre cefalosporinele care se administrează oral, pot fi enumerate: cefixima (Xifia), care se administrează la adult în doză de 400 mg/zi la 12 ore, ceftibutenul (Cedax), care se administrează la adult oral în doză de 200-400 mg/zi în două prize zilnice sau cefpodoxima proxetil (Forexo), care se administrează în doză de 200-400 mg/zi la adult în două prize, la 12 ore. Se pot administra injectabil cefotaxima în doză de 4-12 g/zi la adult la 4-6 ore i.v. sau ceftriaxona (Cefort) în doză de 2-4 g/zi la adult la 12 ore i.m. sau i.v.

Cefalosporinele din a IV-a generație sunt reprezentate de **cefepimă, cefpiromă, cefozopran și cefquinomă**, care sunt active doar parenteral.

În comparație cu reprezentanții celei de-a III-a generații, aceste substanțe sunt mai rezistente față de acțiunea beta-lactamazelor produse de *S. aureus* sau de *Enterobacter*. Au o activitate bună asupra enterobacteriaceelor, *P. aeruginosa*, *S. aureus* și *Streptococcus pneumoniae*. Rămân inconstant sensibili la aceste cefalosporine *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* și pneumococul penicilino-rezistent. Sunt rezistenți la cefalosporinele din generația a IV-a *Legionella* și *Bacteroides*. Cefepima are o viteză mare de penetrare intrabacteriană, o rezistență mare față de beta-lactamaze, o acțiune electivă pe PBP2 și, *in vitro*, un risc minim de a induce mutante rezistente. Din punct de vedere cinetic, aceste cefalosporine au un $T_{1/2}$ de 2 ore, o difuziune tisulară excelentă în arborele respirator, lichidul peritoneal, prostată și LCR. Se elimină renal sub formă activă. Reacțiile adverse sunt asemănătoare cu cele ale cefalosporinelor din generația a III-a. Sunt indicate în infecțiile severe intraabdominale în asociere cu metronidazolul, în infecțiile nosocomiale sistemice sau localizate și în infecțiile bacteriene severe la pacienții cu neutropenie în asociere cu aminoglicozidele.

Cefalosporinele din generația a V-a sunt reprezentate de **ceftobiprol** (Zeftera) și **ceftarolină** (Teflaro). Aceste substanțe mai sunt cunoscute și sub denumirea de cefalosporine cu activitate anti-stafilococ auriu meticilino-rezistent (anti-MRSA). Spectrul lor de activitate include coci Gram-pozitivi și bacili Gram-pozitivi aerobi, enterobacteriacee și bacili Gram-negativi. Ca mecanism de acțiune ele se leagă de variantele modificate ale PBP2 caracteristice stafilococului auriu meticilino-rezistent. Legionella este rezistentă la aceste cefalosporine. Aceste antibiotice nu acționează asupra enterobacteriaceelor producătoare de carbapenemază. Din punct de vedere cinetic, au un $T_{1/2}$ de 2,5 ore. Se elimină renal sub formă activă. Reacțiile adverse sunt asemănătoare cefalosporinelor din generația a III-a. Sunt indicate în special în infecțiile de părți moi determinate de MRSA sau în cazul pneumoniilor determinate de acest germen.

Utilizările cefalosporinelor în stomatologie

Cefalosporinele au o activitate antimicrobiană bună în infecțiile orofaringiene determinate de germenii aerobi, dar limitată în cazul celor anaerobi. În toate cazurile, trebuie ținut seama de particularitățile de cinetică ale acestor

Scanned with OKEN Scanner

antibiotice. Cefalosporinele din generația I și a II-a sunt medicamente de primă alegere în infecțiile stomatologice, fiind considerate o alternativă a ampicilinei în cazul infecțiilor provocate de germeni sensibili la aceasta. Înainte cu o oră de intervențiile chirurgicale stomatologice, se administrează o doză de 1 g de cefalosporină oral, apoi câte 0,5 g la fiecare șase ore.

14.1.2.3. Carbapenemii

Carbapenemii au un **nucleu beta-lactamic** cu câteva diferențe structurale față de celelalte antibiotice din clasa beta-lactaminelor, fapt care le conferă rezistență față de cele mai multe beta-lactamaze. Ca mecanism de acțiune, inhibă sinteza peretelui bacterian prin fixare pe PBP1 și PBP2. Au un spectru antibacterian foarte larg, acționând asupra germenilor Gram-negativi, Gram-pozitivi, coci și bacili, aerobi și anaerobi. Sunt rezistenți la carbapenemi stafilococul meticilino-rezistent, *Legionella, Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia* și *Mycobacterium.*

Imipenemul, meropenemul, ertapenemul, doripenemul, panipenemul, biapenemul și **ritipenemul** sunt principalii carbapenemi utilizați în clinică. De curând, în SUA au primit autorizație de punere pe piață și niște compuși înrudiți cu carbapenemii – numiți penemi – care au un spectru mai larg decât carbapenemii și nu sunt susceptibili la acțiunea dihidropeptidazei renale. De asemenea, penemii pot fi administrați și pe cale orală. Cel mai nou penem pus pe piață este **faropenemul.**

14.1.2.4. Monobactamii și tribactamii

Monobactamii au un **nucleu beta-lactamic monociclic** care nu este condensat cu un alt nucleu. Spectrul lor antimicrobian este îngust, asemănător aminoglicozidelor. Sunt activi asupra cocilor și bacililor Gram-negativi aerobi, inclusiv față de *Pseudomonas*, și pe majoritatea germenilor care secretă beta-lactamaze. Sunt rezistenți la monobactami majoritatea cocilor și bacililor Gram-pozitivi, precum și bacteriile anaerobe. Ca mecanism de acțiune, monobactamii inhibă sinteza peretelui bacterian prin legarea de PBP3 ale bacteriilor Gram-negative, generând forme bacteriene filamentoase. Sunt indicați în infecțiile severe cu bacili Gram-negativi aerobi, inclusiv la pacienții alergici la beta-lactamine.

Aztreonamul are acțiune bactericidă de tip degenerativ. Se fixează de proteinele receptoare (PBP, în special PBP3) ale bacililor Gram-negativi, cu împiedicarea sintezei peretelui bacterian. Este indicat în infecțiile grave cu germeni rezistenți la alte antibiotice. Deoarece are un potențial imunogen scăzut, poate constitui o alternativă a aminoglicozidelor, a penicilinelor sau a cefalosporinelor la bolnavii alergici la acestea. Prin folosirea abuzivă a aztreonamului, se pot dezvolta tulpini rezistente de *Pseudomonas aeruginosa.* Reacțiile adverse sunt minore, dar poate fi cauză de flebită și erupții cutanate. Se administrează doar parenteral, pe cale intramusculară sau intravenoasă.

Tribactamii reprezintă o altă grupă de beta-lactamine, având o structură chimică alcătuită din **trei nuclee condensate.**

Sanfetrinemul are spectru larg, fiind activ pe bacteriile Gram-pozitive și Gram-negative (inclusiv piocianic), aerobe și anaerobe. Este rezistent la acțiunea beta-lactamazelor, precum și a dihidropeptidazei 1 renale. Sanfetrinemul cilexetil se

Scanned with OKEN Scanner

administrează oral. Există sub forma unui promedicament care eliberează în organism sanfetrinemul. Spectrul de acțiune ultralarg, dar și faptul că este rezistent la dihidropeptidaza renală fac din sanfetrinem un antibiotic extrem de valoros.

14.1.2.5. Inhibitorii de penicilinază

Sunt beta-lactamine care au o activitate antibacteriană slabă, se leagă covalent de beta-lactamaze, permițând beta-lactaminelor asociate să fie active la locul infecției. Principalele substanțe din această clasă sunt **acidul clavulanic, sulbactamul** și **tazobactamul**. Combinația dintre acid clavulanic și amoxicilină este cunoscută sub denumirea de **Augmentin**, sau **Amoxi-plus**, iar cea dintre acidul clavulanic și ticarcilina – de **Timentin**. Combinația dintre ampicilină și sulbactam este cunoscută sub denumirea de **Unasyn, Ampi-plus, sultamicilină**, iar cea dintre sulbactam și cefoperazona sub denumirea de **sulperazonă**. Combinația dintre tazobactam și piperacilină este cunoscută sub denumirea de **tazocilină**. Sulbactamul există și ca produs de sine stătător și poate fi asociat cu orice beta-lactamină. **Spectrul de acțiune** al acestor combinații corespunde beta-lactaminei din asociere la care se adaugă și germenii producători de beta-lactamaze. Sunt rezistente la combinația amoxicilină/ampicilină inhibitoare de beta-lactamază specii precum stafilococul meticilino-rezistent, *Enterobacter, Serratia, P. aeruginosa, Legionella, Mycoplasme, Chlamidii, Rickettsia* și *Mycobacterium*. Sunt rezistenți la asocierea ticarcilinei/piperacilinei cu inhibitorii de beta-lactamaze stafilococul meticilino-rezistent, pneumococul penicilino-rezistent, *Mycoplasme, Chlamidii, Rickettsia* și *Mycobacterium*. Din punct de vedere cinetic, acidul clavulanic și sulbactamul se absorb bine digestiv după administrare orală. Au un $T_{1/2}$ de o oră. Se leagă puțin de proteinele plasmatice. Au o difuziune tisulară bună, dar redusă la nivelul LCR. Se metabolizează parțial în organism și se elimină predominant renal. Ca reacții adverse, pot produce tulburări digestive, reacții adverse alergice sau toxice hepatice. Asociația amoxicilină+acid clavulanic este indicată în special în tratamentul infecțiilor respiratorii și ORL, stomatologice severe, cutanate și de părți moi, genitale și urinare. Asocierile piperacilină-tazobactam și cefoperazonă-sulbactam sunt indicate în infecțiile severe plurimicrobiene cu germeni multirezistenți, inclusiv *P. aeruginosa*, sau în cazul infecțiilor apărute la pacienții cu neutropenie. Augmentinul se administrează în doze de 1,5-2 g/zi oral la adult (la 8 sau la 12 ore în preparatul bis). Augmentinul injectabil se administrează în doze de 1,8-3,6 g/zi i.v. la 8-12 ore. Ampicilina-sulbactam se administrează în doze de 3-12 g/zi la 8 ore, i.v. sau i.m. Ticarcilina-clavulanat se administrează în doze de 9,6-19,2 g/zi la 6-8 ore i.m. sau i.v. la adult.

14.1.3. Aminoglicozidele

Aminoglicozidele reprezintă un grup de antibiotice bactericide obținute inițial din specii variate de *Streptomyces*, care prezintă structură chimică, proprietăți antimicrobiene și reacții adverse asemănătoare. În funcție de specia din care au fost sintetizate, există patru familii: familia **streptomicinei**, extrasă din *Streptomyces*

Scanned with OKEN Scanner

griseus, familia **neomicinei**, familia **kanamicinei** și familia **gentamicinei**, secretată de specia de *Actinomycetes micromonospora*.

Din punct de vedere chimic, aceste substanțe sunt formate din două sau mai multe zaharuri (glicozide) aminate, și de aceea se mai numesc **aminoglicozide**.

Din familia streptomicinei, în prezent se utilizează în clinică doar **streptomicina**, care este de altfel cea mai veche și mai bine studiată aminoglicozidă. Din familia kanamicinei, fac parte **kanamicina, amikacina, tobramicina și arbekacina**; din familia gentamicinei fac parte **gentamicina, sisomicina și netilmicina**, iar din familia neomicinei fac parte **neomicina, paromomicina, spectinomicina, ribostamicina și lividomicina**. Alți autori clasifică aminoglicozidele în trei generații: **generația I,** din care fac parte kanamicina, streptomicina, spectinomicina, paromomicina și neomicina, **generația a II-a,** din care fac parte gentamicina, tobramicina și sisomicina, și **generația a III-a,** din care fac parte amikacina, dibekacina, netilmicina și isepamicina. Dintre acestea, gentamicina, tobramicina, amikacina și netilmicina sunt cel mai frecvent folosite în prezent, în administrare sistemică. Din cauza toxicității lor sistemice ridicate, neomicina și kanamicina se folosesc în special în aplicații topice sau câteodată pe cale orală – atunci când se urmărește un efect strict local la nivel digestiv.

Spectrul antimicrobian al aminoglicozidelor este unul îngust, incluzând în special bacili Gram-negativi (*E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Proteus, Haemophilus*), bacilul tuberculozei (bacilul Koch), dar și coci Gram-pozitivi. Aceste aminoglicozide sunt indicate în endocardita infecțioasă în asociere cu beta-lactaminele, în infecțiile severe localizate sau generalizate cu stafilococ în asociere cu alte antibiotice, în infecțiile urinare cu afectare parenchimatoasă sau în infecțiile cu *Listeria*. Sunt rezistenți la aminoglicozide germenii anaerobi, pneumococii, stafilococul meticilino-rezistent, germenii intracelulari, leptospirele și treponemele.

Ca **mecanism de acțiune**, aminoglicozidele inhibă ireversibil sinteza proteică bacteriană prin fixare pe situsul aminoacil al subunității ribozomale 30S, ceea ce va duce la moarte celulară. Aceste antibiotice au o acțiune de tip bactericid absolut, care se instalează rapid și este dependentă de doză. După difuziunea prin canalele membranei, aminoglicozidele sunt transportate activ transmembranar printr-un proces dependent de oxigen. Acest transport activ este inhibat dacă pH-ul intracelular este scăzut sau în condiții de anaerobioză, aminoglicozidele fiind ineficace asupra bacteriilor anaerobe. Totodată, transportul intracelular al aminoglicozidelor este favorizat de către antibioticele care inhibă formarea peretelui celular, așa cum sunt penicilinele, cefalosporinele și vancomicina. Așa se explică relațiile de sinergism dintre aceste antibiotice și aminoglicozide.

Rezistența este încrucișată între aminoglicozidele din aceeași familie, dar de regulă, nu este încrucișată între familii.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, aminoglicozidele prezintă câteva particularități. Din cauza moleculei polare, aminoglicozidele nu se absorb din tubul digestiv, dar nici nu sunt distruse local. De aceea, ele nu se administrează niciodată oral dacă se urmărește tratamentul unei infecții sistemice. În această situație, aminoglicozidele se administrează doar sub formă injectabilă intramusculară sau intravenoasă. $T_{1/2}$ al aminoglicozidelor este scurt, de 1,5-3,5 ore. Aceste antibiotice se leagă în proporție de 10% de proteinele plasmatice. Aminoglicozidele difuzează

Scanned with OKEN Scanner

bine în unele țesuturi precum rinichi, urechea internă sau placentă, și foarte puțin la nivelul secretiilor bronșice, în os, în umoarea apoasă sau în LCR. Deoarece nu traversează bariera hematoencefalică, nu sunt active în meningite. Pentru a realiza niveluri bactericide în LCR, ar trebui administrate intratecal sau intraventricular. Aminoglicozidele se elimină renal în proporție de 94%, iar restul se elimină prin fecale, salivă și alte lichide ale organismului. Deoarece se elimină relativ greu din organism, se administrează din 12 în 12 ore. Dozele depind de gravitatea infecției și de sensibilitatea microbului cauzator, dar și de familia de aminoglicozide. În caz de insuficiență renală, este necesară o ajustare a dozajului pentru evitarea acumulării lor și deci a toxicității.

Toate aminoglicozidele sunt toxice, în principal **ototoxice** și **nefrotoxice**. Toxicitatea apare mai ales în cazul terapiilor cu o durată de peste cinci zile, după doze mari, la vârstnici și la bolnavii cu afectare renală sau otică preexistentă.

Ototoxicitatea se referă la toxicitatea pentru nervul acustico-vestibular, se manifestă clinic doar în 10% dintre cazuri, este ireversibilă și cumulativă. Poate apărea în timpul terapiei sau la 1-2 săptămâni după încheierea terapiei. Unele aminoglicozide (de exemplu, streptomicina și gentamicina) afectează în primul rând ramura vestibulară. Neomicina, kanamicina și amikacina afectează în primul rând ramura acustică, în timp ce tobramicina afectează ambele ramuri la fel.

Toxicitatea asupra ramurii acustice se manifestă la început prin țiuituri în urechi, ascuțite și foarte supărătoare. Dacă simptomul este sesizat și se oprește tratamentul, fenomenul dispare lent, într-un interval de timp cuprins între câteva zile și două săptămâni, dar fără urmări. Dacă se continuă tratamentul, apar modificări de percepție a sunetelor, la început sesizabile numai prin audiometrie, care pot merge ulterior până la surditate avansată.

Manifestările vestibulare debutează cu o puternică durere de cap, care durează 1-2 zile și este urmată imediat de un stadiu de labirintită acută, resimțită prin grețuri, vărsături și amețeli, care persistă 1-2 săptămâni. După acest stadiu, dacă se continuă tratamentul, urmează o perioadă de liniște aparentă în cursul căreia au loc distrugeri lent progresive ale funcției vestibulare, care determină apariția de tulburări ale mersului, ale echilibrului și ale mișcărilor în general. Manifestările acestea se instalează în aproximativ două luni și sunt greu reversibile. La oprirea tratamentului, funcțiile se refac în 12-18 luni, dar nu complet.

Afectarea renală ce apare după aminoglicozide poate fi, de asemenea, foarte importantă. Nefrotoxicitatea apare în 5-25% dintre cazuri și de obicei este reversibilă. La doze mari, aminoglicozidele pot provoca **bloc neuromuscular** (efect de tip curarizant) cu risc de paralizie respiratorie (apnee). Accidentul apare în special după aplicarea pe peritoneu în timpul intervențiilor chirurgicale. De asemenea, apare după administrarea oricăror aminoglicozide și este destul de rar, dar sever. Simptomatologia este reversibilă după administrarea intravenoasă de gluconat de calciu. Alte reacții adverse care pot apărea după aminoglicozide sunt reacțiile alergice minore și endoflebitele.

Aminoglicozidele sunt **indicate** în infecțiile cu germeni sensibili la antibioticele respective. Se folosesc frecvent în asociere cu antibiotice beta-lactamice, pentru extinderea spectrului antibacterian și pentru sinergismul farmacodinamic dintre ele, discutat anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Aminoglicozidele sunt **contraindicate** în cazul pacienților cu tulburări de auz, insuficiență renală gravă, miastenia gravis, cu tulburări hidro-electrolitice sau în sarcină.

Utilizările aminoglicozidelor în stomatologie

Aminoglicozidele ca medicație unică nu se utilizează în tratamentul infecțiilor orofaciale. Aminoglicozidele pot fi utilizate în cazul pacienților cu proteze valvulare cardiace care sunt supuși procedurilor stomatologice și doar în asociere cu penicilina sau ampicilina. Dacă pacienții sunt alergici la peniciline, se administrează vancomicină în perfuzie i.v., urmată de gentamicină administrată injectabil i.v.

14.1.4. Tetraciclinele

Tetraciclinele sunt un grup mai mare de antibiotice cu o structură de bază comună, reprezentată de un nucleu naftacencarboxamidic cu patru cicluri, care prezintă diferiți radicali, rezultând mai mulți compuși care aparțin acestei clase. Toate tetraciclinele acționează **bacteriostatic**, inhibând sinteza proteinelor bacteriene prin legare reversibilă de subunitatea ribozomală 30S a bacteriilor. După ce sunt transportate activ, printr-un proces energo-dependent în celula bacteriană, inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin blocarea legării amino-acil-ARNt de complexul ARNm-ribozom. Tetraciclinele pot inhiba sinteza proteică și la nivelul celulelor organismului-gazdă, dar existența unui mecanism de eflux activ al antibioticului previne acumularea sa intracelulară.

Inițial, **spectrul de activitate** antibacteriană a tetraciclinelor era larg, fiind active pe bacterii Gram-pozitive și Gram-negative aerobe și anaerobe, precum și pe așa-zișii germeni de tranziție (chlamydii, mycoplasme, rickettsii, spirochete). Prin folosirea abuzivă, nu întotdeauna rațională, s-au selecționat multe tulpini microbiene rezistente la aceste antibiotice (enterococi, *Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia* etc.).

Rezistența la tetracicline este încrucișată – un microb rezistent la o tetraciclină este rezistent și la celelalte, chiar din generația a II-a. Chlamydiile, rickettsiile și mycoplasmele au rămas în continuare sensibile, fapt cu atât mai important cu cât împotriva acestor microbi nu există foarte multe mijloace de tratament.

Deoarece tetraciclinele au o bună penetrare intracelulară, sunt de ales în infecțiile cu bacterii intracelulare (*Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia*). De asemenea, sunt eficiente în bruceloză, febră recurentă sau holeră. Sunt avantajoase în pneumoniile atipice sau pot fi utile în episoadele acute ale bronșitelor cronice, sifilis, actinomicoză și antrax. Pot fi utilizate în asociere cu alte antibiotice pentru eradicarea purtătorilor de *Helicobacter pylori*, care asociază frecvent ulcer gastric sau duodenal.

Rezistența bacteriană la tetracicline se instalează lent și este mediată plasmidic.

Profilul **farmacocinetic** diferă în funcție de substanța activă. Astfel, tetraciclinele clasice (tetraciclina, oxitetraciclina) se absorb în proporție de 70% în stomac, duoden și în prima parte a intestinului subțire. Absorbția lor este scăzută în caz de hipoaciditate gastrică, în prezența alimentelor (mai ales a produselor lactate),

Scanned with OKEN Scanner

precum și a medicamentelor care conțin cationi bivalenți și trivalenți (calciu, magneziu, fier, aluminiu). Cu aceste substanțe, tetraciclinele formează chelați neabsorbabili. O parte din cantitatea de tetraciclină administrată oral rămâne în lumenul intestinal și modifică flora bacteriană saprofită, fapt ce poate determina frecvent dismicrobisme intestinale. Doxiciclina și minociclina, tetracicline de generația a II-a, au o biodisponibilitate superioară, de aproximativ 95%, după administrare orală. Ca atare, în comparație cu tetraciclinele clasice, nu perturbă atât de accentuat flora intestinală, dar nici nu sunt utile în diareea infecțioasă. În funcție de $T_{1/2}$ se disting două grupe: cu durată scurtă de acțiune, precum **tetraciclina** ($T_{1/2}$ de până la 9 ore), și cu durată lungă de acțiune, precum **doxiciclina** și **minociclina** ($T_{1/2}$ de peste 17 ore). Legarea de proteinele plasmatice este de 20-65% pentru tetraciclină, în timp ce pentru doxiciclină este de 80-90%. Tetraciclinele se acumulează în oase și în dinți și realizează concentrații mari în lapte, datorită proprietății lor de chelare a calciului. Ele realizează în bilă concentrații de 10 ori mai mari decât cele serice. O parte din substanța activă ajunsă în bilă este reabsorbită intestinal (circuit entero-hepatic), fapt ce contribuie la menținerea pentru o perioadă mai lungă de timp a unor niveluri plasmatice crescute. Pot traversa placenta și se excretă prin laptele matern. Tetraciclinele clasice se elimină în proporție de 50% pe cale renală și 40% prin fecale. Spre deosebire de acestea, doxiciclina nu se elimină nici pe cale hepatică, nici renală, ci se elimină lent prin retrodifuzie la nivelul colonului sub formă de chelați inactivi, fără să influențeze semnificativ flora bacteriană intestinală. Ea nu se acumulează semnificativ în insuficiența hepatică sau renală. Tetraciclinele sunt parțial excretate prin filtrare glomerulară (50% tetraciclina și 10% minociclina).

Aceste antibiotice provoacă numeroase **reacții adverse**. Una dintre cele mai frecvente este acumularea în dinți și în oase, din cauza afinității lor remarcabile pentru ionul de calciu. Acest lucru este foarte important la copii, putând produce colorarea ireversibilă a dinților în galben-brun. Acumularea în oase poate conduce la inhibarea creșterii în lungime. Deci, în niciun caz nu se vor administra tetracicline la copiii sub 8 ani și la gravide. Tetraciclinele administrate oral sunt iritante ale tubului digestiv. Uneori, iritația poate fi atât de puternică, încât să producă diaree. Este foarte important de diferențiat această diaree de iritație, care cedează la micșorarea dozei sau la oprirea tratamentului, de o altă diaree gravă, cunoscută sub numele de colită pseudomembranoasă, care este de origine dismicrobiană. Tetraciclinele distrug flora microbiană normală și în locul ei intestinul este populat cu un microb patogen, rezistent la tetracicline, dar și la alte antibiotice, numit *Clostridium difficile*. De asemenea, pot prolifera colonii de *Candida albicans*, precum și alți germeni saprofiți. Tetraciclinele pot fi de asemenea toxice pentru ficat, mai ales dacă sunt administrate în doze mari. Se impune astfel prudență la bolnavii hepatici și renali. Preparatele vechi de tetraciclină trebuie distruse, ele putând fi cauza unei boli grave de rinichi, cunoscută sub numele de sindrom Fanconi. Alte reacții adverse care pot apărea după tetracicline sunt reacțiile adverse de tip neurotoxic, manifestate prin sindrom vestibular care apare la 2-3 zile de la începerea terapiei cu minociclină sau printr-un sindrom moderat de hipertensiune intracraniană. Tetraciclinele pot produce și anemie hemolitică, trombocitopenie, neutropenie sau eozinofilie. În plus, tetraciclinele de generația a II-a pot produce reacții de

Scanned with OKEN Scanner

fotosensibilizare sau erupții cutanate de tipul urticariei, edemului periorbitar sau eritemului polimorf.

Tetraciclinele sunt **contraindicate** în sarcină, în alăptare, copiilor sub 8 ani, în condiții de expunere la soare, în cazul persoanelor alergice la tetracicline și sunt de evitat în condiții de insuficiență renală, din cauza efectelor cumulative.

Tetraciclina se administrează în doză de 25-30 mg/kgcorp/zi la adult, oral, la 6-8 ore interval. Doxiciclina și minociclina se administrează în doze de 200 mg/zi la adult, oral sau i.v., în 1-2 prize zilnice.

Utilizările tetraciclinelor în stomatologie

Utilizarea tetraciclinelor în tratamentul sistemic al infecțiilor acute orofaciale nu se mai impune astăzi, din cauza capacității acestor antibiotice de a dezvolta rezistență bacteriană. Utilizarea tetraciclinelor în tratamentul periodontitelor cronice trebuie atent evaluată din punct de vedere al raportului risc/beneficiu. Se pare că tetraciclinele inhibă activitatea inflamatorie a metaloproteazei de la nivelul matricei osoase. Tetraciclinele sunt antibiotice de a treia alegere în stomatologie, după peniciline, eritromicină, cefalosporine și clindamicină. Tetraciclina reprezintă o alternativă a penicilinei în gingivita ulcero-necrotică acută. Aceste medicamente pot fi utilizate și în periodontita juvenilă cauzată de *Actinobacillus actinomicetem comitans*. Eficacitatea tetraciclinei se explică prin faptul că aceasta realizează concentrații crescute în lichidul gingival și prin faptul că pe lângă acțiunea antimicrobiană, tetraciclinele pot avea și o acțiune de inhibare a colagenazelor și metaloproteazelor de la nivelul matricei. Totodată, favorizează activarea inhibitorului tisular al metaloproteazelor. Tetraciclina administrată local inhibă stromelizina și scade concentrația acesteia la nivelul lichidului crevicular. Poate determina și aderarea fibroblastelor de suprafețele radiculare. În același timp, poate produce și demineralizarea dentinei și a cementului, favorizând aderarea celulelor precursoare parodontale. În prezent, tetraciclina este indicată în tratamentul periodontitei recurente sub forma unor pelicule degradabile impregnate cu tetraciclină și care se aplică în șanțul crevicular. Antibioticul se lasă la acest nivel timp de două săptămâni. Pe de altă parte, tetraciclinele sunt utilizate și în profilaxia endocarditei bacteriene provocate de *Actinobacillus actinomicetem comitans* rezistent la penicilină post-intervenții stomatologice. Sub formă de spălături bucale, tetraciclina este utilizată și în caz de afte bucale recurente, în cazul lichenului plan eroziv sau al ulcerațiilor herpetice. Doxiciclina se poate administra subgingival în caz de periodontite hemoragice, timp de 9-12 luni. Se presupune că prin acest mod de administrare ar scădea sângerarea și s-ar diminua mărimea pungilor purulente. Aplicarea doxicilinei în irigații subgingivale este mai eficientă decât dacă medicamentul s-ar administra pe cale sistemică. O altă tetraciclină care se poate administra subgingival este minociclina sub formă de gel 2%, mai ales în cazul germenilor plăcii dentare. Sub această formă, minociclina menține concentrații de peste 100 mcg/ml în fluidul gingival, timp de cel puțin șase ore. Aplicațiile locale de minociclină se realizează o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni consecutiv. Există anumite situații când se indică asocierea terapiei sistemice cu cea locală cu tetracicline (de exemplu, în caz de periodontită recent apărută).

Scanned with OKEN Scanner

14.1.5. Glicilciclinele

Sunt antibiotice cu efect bacteriostatic sau bactericid (în funcție de doză și de specie) derivate din tetraciclinele clasice (minociclina), cu o mai bună rezistență la mecanismele de apărare bacteriană. Principalul reprezentant al acestei clase este **tigeciclina**. Ca **mecanism de acțiune**, tigeciclina inhibă sinteza proteinelor bacteriene la nivelul subunității ribozomale 30S, împiedicând legarea ARNt la nivelul situsului specific de la nivel ribozomal. Acționează în special pe coci Gram-pozitivi aerobi și anaerobi, bacili Gram-pozitivi aerobi (clostridii), bacili Gram-pozitivi anaerobi, micobacterii și chlamydii.

Printre particularitățile **farmacocinetice** ale tigeciclinei se pot enumera: $T_{1/2}$ lung (peste 40 de ore), legare în proporție de peste 70% de proteinele plasmatice, difuziune tisulară bună (în alveolele pulmonare, os, țesut adipos și mușchi) și eliminare predominant biliară.

Tigeciclina poate determina tulburări digestive, fotosensibilizare, citoliză hepatică sau chiar pancreatită acută, ceea ce impune oprirea tratamentului. Medicamentul va fi astfel **contraindicat** în sarcină, copiilor sub 8 ani, în cazul unei expuneri la soare sau în cazul celor alergici la tetracicline.

Tigeciclina reprezintă o terapie salvatoare în infecțiile cu *C. difficile* și este unica alternativă terapeutică în infecțiile cu *Acinetobacter* în asociere cu colistinul.

Tigeciclina se administrează în perfuzie lentă, la 12 ore, în doze de 100 mg la prima doză, apoi câte 50 mg.

14.1.6. Fenicolii

În această clasă, sunt incluse antibiotice precum cloramfenicolul sau tiamfenicolul, care au la bază gruparea 2-dicloroacetamido, care este esențială pentru activitatea antibacteriană. **Cloramfenicolul** este un antibiotic produs de *Streptomyces venezuelae*, realizat actualmente prin sinteză. **Spectrul** său antibacterian este larg, asemănător tetraciclinelor, și cuprinde germeni Gram-pozitivi, Gram-negativi, micoplasme și rickettsii. Este foarte activ față de germenii anaerobi, inclusiv *B. fragilis*. Cloramfenicolul nu este eficace în condiții clinice pe *Chlamydii* și *Pseudomonas aeruginosa*. Sunt **rezistenți** la cloramfenicol germeni precum *Pseudomonas, Serratia, Providentia* sau micobacteriile.

Cloramfenicolul acționează **bacteriostastic** prin **inhibarea sintezei proteinelor** microbiene, datorită fixării pe subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni, cu interferarea formării de noi lanțuri peptidice. Față de *H. influenzae, N. meningitidis* și *Bacteroides*, cloramfenicolul poate avea efect **bactericid**.

Rezistența la cloramfenicol, care a apărut prin folosirea îndelungată a antibioticului, este mediată plasmidic și se datorează în principal producției de acetiltransferază.

Cloramfenicolul are o **cinetică** avantajoasă, absorbindu-se rapid după administrarea orală, în proporție de 75-90%. Spre deosebire de majoritatea medicamentelor, care în urma absorbției trec în sânge, cloramfenicolul trece mai întâi în limfă și se concentrează foarte mult în vasele limfatice și în ganglionii limfatici și abia după aceea

Scanned with OKEN Scanner

ajunge în sânge. Acest fapt este de o mare importanță în febra tifoidă. Distribuția tisulară este foarte bună datorită liposolubilității moleculei sale. Este inactivat prin glucuronoconjugare hepatică și se elimină prin urină în proporție de 90% sub formă inactivă. Tiamfenicolul nu este transformat hepatic și este eliminat sub formă activă.

Cloramfenicolul se administrează în principal pe cale orală sau injectabil intramuscular la 6-8 ore interval, pe o durată maximă de 14 zile. Utilizarea clinică este mult limitată în prezent din cauza toxicității sale mari și a faptului că s-au selecționat multe bacterii rezistente. Totuși rezistența la cloramfenicol nu este de tip încrucișat, nici cu tetraciclinele, nici cu alte antibiotice. Cloramfenicolul este **de ales în febra tifoidă** și în alte salmoneloze, în meningitele purulente cu *Haemophilus influenzae*, în abcesele cerebrale sau în encefalitele bacteriene, în special cu bacterii anaerobe, și în septicemiile de origine abdominală sau genitală.

Printre **reacțiile adverse** cele mai grave declanșate de fenicoli pot fi menționate cele hematologice. Complicația cea mai gravă este anemia aplastică, cu leucopenie și agranulocitoză, cu evoluție frecvent ireversibilă. Patogenia sa este probabil idiosincrazică, dar există și accidente hematopoietice benigne, de natură toxică, dependente de doză, manifestate prin anemie, leucopenie și trombocitopenie. La bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, cloramfenicolul poate produce anemie hemolitică severă. O altă reacție adversă foarte gravă, frecvent mortală, este „sindromul cenușiu", care apare la nou-născuți, cel mai adesea după patru zile de tratament, în condițiile administrării unor doze mari de cloramfenicol. Se manifestă prin anorexie, vomă, diaree, deshidratare, cianoză și letargie. Alte reacții adverse semnalate sunt cele de la nivel digestiv, manifestate prin greață, vărsături și diaree. Fenicolii pot produce și tulburări de coagulare prin interferarea acțiunii vitaminei K. În cazul tratamentului febrei tifoide, brucelozei sau al sifilisului cu doze mari de cloramfenicol, poate apărea reacție de tip Herxheimer. Aceste reacții adverse, deși rare, sunt atât de grave, încât au compromis într-o oarecare măsură medicamentul. Astăzi, acesta se utilizează numai în anumite situații clinice, cu prudență. Cloramfenicolul este contraindicat în cazul persoanelor alergice la cloramfenicol, la cei cu afecțiuni hematologice preexistente, la sugari și mai ales la prematuri, în caz de insuficiență renală sau la femeia gravidă.

Tiamfenicolul, analog al cloramfenicolului, realizează concentrații superioare la nivel biliar și urinar. Se administrează parenteral, i.m. în doză de 1,5-3 g/zi la adult.

14.1.7. Grupul MLSK (Macrolide-Lincosamide-Sinergistine-Ketolide)

În grupul antibioticelor MLSK intră pe lângă macrolide și alți compuși înrudiți din punct de vedere structural, precum lincosamidele (lincomicina, clindamicina), sinergistinele (pristinamicina, dalfopristina, quinupristina), ketolidele (telitromicina) și macrociclinele (fidaxomicina).

14.1.7.1. Macrolidele

Familia macrolidelor are drept „cap de serie" **eritromicina**, produsă de *Streptomyces erythreus*. Structura chimică a acestui antibiotic este reprezentată

Scanned with OKEN Scanner

printr-un inel lactonic alifatic de dimensiuni mari, cu 14 atomi de carbon. Toate antibioticele care aparțin acestei clase au la bază o structură chimică mare ce poate conține între 14-16 atomi de carbon; de aceea, aceste antibiotice se numesc macrolide. Unele macrolide au proprietăți antibacteriene, iar altele au proprietăți antifungice (macrolide polienice). Eritromicina și alți compuși cu 14 atomi de carbon (roxitromicina, claritromicina, diritromicina) au și efect stimulant asupra motilității intestinale, precum și efect antiinflamator care se dezvoltă lent sub tratament.

Spectrul antibacterian al macrolidelor este îngust, oarecum asemănător cu al penicilinei, cuprinzând îndeosebi coci Gram-pozitivi și negativi (streptococ, stafilococ, pneumococ, *N. meningitidis, N. gonorrhoea*), bacili Gram-pozitivi aerobi, bacili Gram-negativi aerobi și spirochete (*Leptospira, Borellia, Treponema*). În plus, macrolidele sunt active și pe microbi rezistenți la peniciline (*Chlamydii, Mycoplasme*). Sunt **rezistenți** la acțiunea macrolidelor stafilococii meticilino-rezistenți, enterobacteriaceele, *Pseudomonas* și *Bacteroides*. Macrolidele sunt de elecție în infecțiile cu *Toxoplasma gondii* sau în cele cu micobacterii.

Eritromicina, ca și celelalte macrolide, are proprietăți **bacteriostatice** sau **bactericide**, în funcție de concentrația antibioticului și de specia microbiană. Este activă și față de germenii intracelulari, realizând concentrații mari în macrofage și leucocitele polinucleare.

Eritromicina are o biodisponibilitate relativ mică după administrarea orală. Absorbția digestivă este redusă de prezența alimentelor. Eritromicina stearat, propionat și estolat sunt preparate stabile față de acidul clorhidric din stomac. $T_{1/2}$ al eritromicinei este de 2 ore. Compusul se leagă în proporție de 74% de proteinele plasmatice. Are o difuziune tisulară bună, în special la nivelul tractului respirator, al tegumentelor și al aparatului uro-genital. Pătrunde puțin la nivelul SNC, în LCR sau la nivelul umorii apoase. Este metabolizată hepatic și apoi se elimină prin bilă și fecale în concentrații mari. Ulterior, o mică parte se excretă urinar.

Mecanismul de acțiune se explică prin fixarea reversibilă pe subunitatea ribozomală 50S și prin împiedicarea sintezei proteinelor bacteriene. Procesul de fixare este competitiv pentru eritromicină, clindamicină și cloramfenicol, fapt ce poate determina interacțiuni antagonice.

Eritromicina propionil se administrează oral, sub formă de drajeuri enterosolubile, într-o doză variabilă, la adult, între 2 și 3 g pe zi, fracționat la 6 ore. Eritromicina reprezintă antibioticul de primă alegere în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, în tratamentul bolii legionarilor sau al pneumoniei cu *Chlamydia*. Este indicată ca o alternativă a penicilinei, la pacienții alergici la aceasta din urmă, care suferă de infecții streptococice, pneumococice, stafilococice ușoare, antrax, actinomicoză, sifilis recent și infecții cu *Listeria monocytogenes*. Dacă se poate administra o penicilină, aceasta este de preferat eritromicinei, deoarece penicilinele sunt bactericide, iar eritromicina poate fi mai frecvent cauză de reacții adverse. Este eficace în aplicații topice în terapia acneei vulgare.

Reacțiile adverse cele mai frecvente care pot apărea după administrarea macrolidelor sunt reprezentate de fenomenele iritative digestive. Dacă se administrează injectabil, pot determina reacții locale, injectarea intramusculară fiind foarte dureroasă, în timp ce calea intravenoasă poate fi cauză de tromboze. Administrarea intravenoasă de doze mari de eritromicină poate afecta tranzitoriu auzul, mai ales

Scanned with OKEN Scanner

în condițiile unei disfuncții hepatice și/sau renale. Cea mai severă reacție adversă pe care o poate produce eritromicina este hepatita colestatică, dar oprirea tratamentului conduce la dispariția completă a simptomatologiei în numai câteva zile.

Precum penicilinele, eritromicina poate produce uneori fenomene alergice, dar acestea apar mult mai rar decât la peniciline și sunt mult mai puțin severe, fiind manifestate prin febră, erupții cutanate, eozinofilie sau chiar șoc anafilactic

Eritromicina poate prezenta **interacțiuni medicamentoase** semnificative clinic prin faptul că inhibă citocromul P450 și diminuează procesul de metabolizare a unor medicamente asociate, cu creșterea concentrației lor plasmatice (teofilina, cafeina, anticoagulante orale, digoxina, ergotamina, carbamazepina, triazolam, bromocriptina, valproat, metilprednisolon, ciclosporina). În asociere cu ergotamina și cu alte substanțe vasoconstrictoare, poate provoca ischemii grave. Asocierea cu terfenadina, astemizolul (antihistaminice anti-H_1) și cisaprida poate cauza uneori aritmii grave, în special torsada vârfurilor.

Roxitromicina și **claritromicina** au un profil farmacologic superior datorită penetrabilității ridicate în macrofage și leucocite, fapt ce le crește eficacitatea în infecțiile cu *Legionella* sau *Chlamydia*. Au avantajul unei biodisponibilități superioare eritromicinei după administrarea orală și a unui timp de înjumătățire mai lung, fapt ce le permite administrarea în două doze zilnice. În plus, sunt mai puțin iritante gastric în comparație cu eritromicina. Totuși, speciile de streptococi și stafilococi rezistente la eritromicină sunt rezistente și la aceste două macrolide de sinteză. O indicație specifică a claritromicinei o reprezintă terapia de eradicare a infecțiilor cu *Helicobacter pylori* la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal. Claritromicina se administrează la adult în doză de 0,5-1 g/zi fracționat în 1 sau 2 prize zilnice. Dozele mari de claritromicină pot determina episoade de psihoză acută sau de manie. Antibioticul nu se administrează pe perioada sarcinii, deoarece are efect teratogen.

Diritromicina este un preparat nou care are o absorbție rapidă după administrare orală, ce nu este influențată de prezența alimentelor în stomac. Se administrează în priză unică.

Josamicina și **spiramicina** sunt compuși cu 16 atomi de carbon, obținuți pe cale naturală, având o biodisponibilitate superioară eritromicinei după administrare orală.

Azitromicina face parte din categoria azalidelor, fiind mai activă decât eritromicina față de *Chlamydii, H. influenzae, Legionella, Neisseria, Bordetella* și *Salmonella*. Este mai puțin activă față de stafilococi și streptococi. Are o biodisponibilitate bună după administrarea orală, redusă însă de alimentele administrate concomitent. Antiacidele îi întârzie absorbția și reduc nivelul concentrațiilor serice maxime. Se acumulează în țesuturi și în macrofage, de unde este eliberată lent. Aceste proprietăți farmacocinetice permit administrarea sa într-o singură priză și scurtarea duratei tratamentului. Se elimină în totalitate prin bilă și doar într-o proporție mică urinar. Nu afectează funcția sistemului enzimatic al citocromului P450.

14.1.7.2. Antibioticele lincosamidice

Din clasa antibioticelor lincosamidice fac parte lincomicina și clindamicina. **Lincomicina** este un antibiotic sintetizat de *Streptomyces lincolnensis*, în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

clindamicina este un derivat al acesteia. Deși structural diferite față de eritromicină, ele au activitate similară, acționând bacteriostatic prin inhibarea sintezei proteice bacteriene după legare pe subunitatea ribozomală 50S pe un situs comun cu eritromicina. Pot avea și un efect bactericid la doze mari, însă doar față de anumiți germeni. Ca atare, lincosamidele, eritromicina, dar și cloramfenicolul pot intra în competiție pentru același situs de fixare. De aceea, asocierea acestor antibiotice nu este recomandabilă. În plus, rezistența la lincosamide este încrucișată cu cea la eritromicină.

În **spectrul de activitate** al lincosamidelor, intră coci Gram-pozitivi aerobi, bacili Gram-pozitivi aerobi (*B. antracis, C. diphteriae*), bacili Gram-negativi aerobi (*Campilobacter*), bacterii anaerobe (*C. perfringens, Actinomyces, Prevotella*) sau alți germeni, precum *Mycoplasme* sau *Chlamidii*. Sunt **rezistenți** la aceste antibiotice stafilococii meticilino-rezistenți, enterococii, neiseriile, listeriile, *Haemophilus*, Enterobacteriaceele și *Pseudomonas*. Clindamicina este de elecție în infecțiile cu *Toxoplasma gondii, Plasmodium* sau *Pneumocystis* spp.

Farmacocinetica acestor antibiotice diferă în funcție de compus. **Clindamicina** are o absorbție bună după administrare orală, care nu este influențată de prezența alimentelor în stomac. $T_{1/2}$ este de 3 ore pentru clindamicină, în timp ce pentru **lincomicină** este de 5 ore. După legarea de proteinele plasmatice, au o difuziune tisulară bună, inclusiv la nivelul osului, dar limitată la nivelul LCR. Clindamicina poate realiza concentrații intracelulare crescute la nivelul macrofagelor. Ambele antibiotice sunt metabolizate hepatic și eliminate biliar și urinar. Se impune însă ajustarea dozelor în caz de insuficiență hepatică și renală.

Lincomicina are o toxicitate crescută, astfel utilizarea ei fiind limitată în prezent. Totuși, se administrează la adult în doze de 20-40 mg/kgcorp/zi în 3-4 prize. Clindamicina este indicată pe cale orală (în doze de până la 2,4 g/zi) sau injectabilă (maxim 4,8 g/zi), în special în tratamentul infecțiilor severe cu germeni anaerobi, cu excepția localizării meningiene. Poate fi folosită în tratamentul infecțiilor osteo-articulare, de părți moi, al cavității bucale sau al anginelor recidivante. Deși este activă pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitive, clindamicina trebuie considerată un **antibiotic de rezervă**, deoarece favorizează suprainfecția cu tulpini de *Clostridium difficile*, dezvoltând o colită pseudo-membranoasă gravă. Aceasta se poate trata cu vancomicină sau metronidazol. În afara reacțiilor adverse de la nivelul tractului gastrointestinal, clindamicina poate determina reacții alergice, hepatită toxică sau tulburări hematologice. Au fost descrise cazuri de stop cardiac și hipotensiune arterială după administrarea acestui antibiotic în bolus. Clindamicina potențează acțiunea blocantelor neuromusculare dacă se administrează concomitent cu acestea.

14.1.7.3. Ketolidele (telitromicina, cetromicina, solitromicina)

Sunt antibiotice derivate din macrolidele de semisinteză cu 14 atomi la nucleul lactonic.

Ca **mecanism de acțiune**, aceste substanțe blochează sinteza proteinelor bacteriene prin fixare pe **subunitatea ribozomală 50S. Spectrul lor de acțiune** este asemănător cu al macrolidelor, la care se adaugă *Streptococcus pneumoniae*

Scanned with OKEN Scanner

rezistent la macrolide, 25% dintre tulpinile de stafilococi rezistente la macrolide, precum și tulpinile de streptococ piogen rezistente la macrolide.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, ketolidele au o biodisponibilitate orală foarte bună. Au un timp de înjumătățire de 10 ore, ceea ce face posibilă administrarea lor în priză unică zilnică. Se leagă în proporție de 50-70% de proteinele plasmatice. Pătrund în macrofagele alveolare, unde realizează concentrații net superioare celor serice (de peste 2 000 de ori). Sunt metabolizate hepatic și eliminate biliar, astfel încât nu necesită adaptarea dozelor în condiții de insuficiență renală.

Printre indicațiile clinice ale ketolidelor, se numără infecțiile de tract respirator sau infecțiile din sfera ORL, în special sinuzitele.

Reacțiile adverse ale acestor antibiotice sunt numeroase: tulburări digestive precum greața și vărsăturile, hepatita toxică, alungirea intervalului QT și exacerbarea miasteniei gravis.

Cea mai utilizată ketolidă la ora actuală este **telitromicina**. Aceasta se administrează în priză unică, oral, în doză de 800 mg/zi, durata terapiei fiind redusă la cinci zile.

Utilizările macrolidelor și ale substanțelor asemănătoare acestora în stomatologie

Eritromicina se utilizează de foarte mult timp în cazul infecțiilor orofaciale, mai ales în cazul pacienților cu alergie la beta-lactamine. Eritromicina este indicată în pericoronite, abcese periapicale, abcese periodontale, chisturi infectate, celulite, osteită purulentă, stomatită Vincent și alte forme de stomatite infecțioase. Medicamentul poate fi utilizat și pentru profilaxia endocarditei bacteriene, în cazul pacienților alergici la peniciline. Înaintea intervențiilor chirurgicale stomatologice eritromicina se administrează în doză de 1 g, apoi câte 0,5 g la 6 ore. Clindamicina este utilizată în infecțiile severe produse de germeni sensibili, rezistenți la penicilină și eritromicină, localizate mai ales la nivel osos. În acest sens, clindamicina este indicată în osteitele purulente produse mai ales de *Bacteroides fragilis*. Clindamicina poate constitui și o alternativă a penicilinei în prevenția endocarditei bacteriene sau în cazul tratamentului abcesului parodontal acut la pacienții alergici la peniciline.

Azitromicina este indicată în special în infecțiile determinate de spirochete și de germenii anaerobi. Azitromicina, în doză unică de 500 mg pe zi, timp de trei zile, a demonstrat o eficacitate comparabilă cu o combinație dintre amoxicilină și acid clavulanic, în doză de 625 mg, de trei ori pe zi, timp de 5-10 zile, în tratamentul abceselor periapicale acute. Azitromicina are o eficacitate bună asupra germenilor Gram-negativi anaerobi (*Fusobacterium, Prevotella* etc). În plus, azitromicina pare să fie mai activă decât eritromicina sau claritromicina pe streptococi și stafilococi, cu risc mai redus de interacțiuni medicamentoase.

Claritromicina rămâne de elecție în cazul infecțiilor cu germeni gram-pozitivi anaerobi (*Actinomyces, Propionibacterium, Lactobacillus*). Spiramicina este indicată în periodontite. Telitromicina este un antibiotic de rezervă indicat în special în cazul infecțiilor cu germeni multirezistenți localizate la nivelul tractului respirator.

Scanned with OKEN Scanner

14.1.8. Antibioticele glicopeptidice

Glicopeptidele sunt reprezentate de **vancomicină, teicoplanină, telavancină, bleomicină, ramoplanină** și **decaplanină**.

Aceste antibiotice au un **spectru antibacterian** îngust, fiind active față de bacteriile Gram-pozitive aerobe și anaerobe. În spectrul lor de activitate, sunt incluși coci Gram-pozitivi, bacili Gram-pozitivi aerobi, precum și bacterii Gram-pozitive anaerobe. Bacteriile Gram-negative, leptospirele, treponemele, micoplasmele, chlamidiile, ricketsiile și micobacteriile prezintă **rezistență** intrinsecă la aceste antibiotice. Au efect **bactericid** de tip degenerativ, printr-un mecanism asemănător antibioticelor beta-lactamice. Glicopeptidele sunt **indicate** în infecțiile grave cu stafilococi rezistenți la alte antibiotice, cu pneumococi rezistenți la peniciline și cefalosporine, în infecțiile severe cu streptococ, pneumococ sau enterococ, infecțiile cu germeni rezistenți la beta-lactamine, în decontaminarea digestivă la imunodeprimați, în profilaxia endocarditei infecțioase la pacienții alergici la peniciline, precum și în asociere cu aminoglicozidele în infecțiile cu enterococi. De reținut că medicamentele din această clasă sunt de ales în infecțiile grave cu germeni Gram-pozitivi la bolnavii cu alergie la antibioticele beta-lactamice.

Glicopeptidele nu se absorb digestiv. $T_{1/2}$ variază de la 4-6 ore pentru vancomicină la 45-70 de ore pentru teicoplanină.

Vancomicina se poate administra fie oral, fie se injectează intravenos (pentru efectele sistemice). La adult, dozele sunt de 30 mg/kgcorp/zi în 2-4 prize. Pe lângă indicațiile menționate anterior, comune tuturor glicopeptidelor, vancomicina poate fi administrată oral în colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*. Vancomicina trebuie considerată un antibiotic de rezervă, cu indicații stricte, din cauza riscului dezvoltării de tulpini rezistente. Ca reacții adverse, vancomicina se caracterizează printr-un efect iritant local, putând determina flebite la locul injectării. Injectarea prea rapidă intravenoasă a vancomicinei poate provoca o reacție trecătoare, denumită „sindromul omului roșu", din cauza eliberării de histamină printr-un mecanism non-alergic. Totodată, medicamentul este oto- și nefrotoxic.

Glicopeptidele nu se utilizează ca ***medicație unică în tratamentul infecțiilor orofaciale***. Totuși, vancomicina este indicată în profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu proteze valvulare cardiace sau în cazul pacienților cu alergie la peniciline. În aceste situații, vancomicina se administrează în perfuzie i.v. lentă de o oră, în doză de 1 g, cu o oră înaintea intervenției stomatologice. O altă indicație controversată ar fi utilizarea vancomicinei pentru prevenția cariilor dentare.

14.1.9. Oxazolidinonele (linezolid, posizolid, torezolid, radezolid)

Oxazolidinonele sunt medicamente care **inhibă sinteza proteinelor bacteriene** într-o etapă precoce, blocând formarea complexului inițial care asociază ARNt, ARNm și subunitatea ribozomală 50S. Acțiunea lor este una de tip **bacteriostatic**, dependentă de timp. **Germenii sensibili** la oxazolidinone sunt cocii Gram-pozitivi, bacilii Gram-pozitivi aerobi și micobacteriile de tipul *tuberculosis*

Scanned with OKEN Scanner

sau *avium*. Sunt moderat sensibili la oxazolidinone germeni precum clostridiile sau *Bacteroides*. Enterobacteriaceele, *Pseudomonas* și micoplasmele sunt **rezistente** la oxazolidinone. Ca urmare a acestui spectru de activitate, aceste antibiotice sunt **indicate** în infecțiile sistemice cu enterococi vancomicin-rezistenți sau stafilococi meticilino- sau vancomicin-rezistenți, în pneumoniile severe nosocomiale cu stafilococi meticilino-rezistenți sau pneumococi rezistenți la alte antibiotice, în infecții severe de părți moi, în infecțiile micobacteriene în care antibioticele de prima linie nu pot fi utilizate sau în tuberculoza rezistentă la alte tratamente.

Linezolidul reprezintă compusul principal al acestei clase, care se utilizează tot mai frecvent în clinică. Medicamentul are o biodisponibilitate orală de 100% și un timp de înjumătățire de 4-5 ore. Se leagă în procent de 31% de proteinele plasmatice. Are o difuziune tisulară bună, în special în macrofagele alveolare pulmonare, la nivelul osului, țesutului adipos, în mușchi sau la nivelul LCR. Este metabolizat prin oxidare. Nu interferează cu sistemul citocromului P450. Se excretă 85% renal, din care doar 30-40% sub formă nemetabolizată. Principalele **reacții adverse** ale linezolidului sunt tulburările digestive, citoliza hepatică, neuropatia periferică, nevrita optică, cefaleea, insomnia sau chiar psihoza acută. Medicamentul se poate administra fie oral, fie intravenos, la 12 ore interval.

14.1.10. Antibioticele polipeptidice (polimixina E, polimixina B, bacitracina, gramicidina)

Sunt substanțe polipeptidice ciclice produse de diferiți bacili (*Bacillus polymyxa*, respectiv *Bacillus subtilis*). Polimixinele **sunt active** pe bacilii Gram-negativi pe care acționează **bactericid** absolut prin alterarea marcată a membranei lor citoplasmatice, printr-un mecanism asemănător detergenților cationici. În spectrul lor de acțiune intră enterobacteriaceele, *Pseudomonas, Acinetobacter, Haemophilus* sau *Pasteurella*.

Polimixinele B și E se utilizează rareori pe cale sistemică, fiind **indicate** în tratamentul infecțiilor severe urinare sau sistemice cu bacili Gram-negativi multirezistenți (inclusiv piocianic).

Din cauza toxicității lor ridicate, se folosesc în special în administrare topică, în aerosoli, în tratamentul mucoviscidozei, dar aceste medicamente pot fi administrate și pe cale orală pentru efectul strict local de la nivelul tubului digestiv, în decontaminarea digestivă. Pot fi utilizate și în aplicații locale intraarticulare, intraconjunctivale, la nivelul conductului auditiv extern (în otitele externe) sau la nivel tegumentar (în cazul infecțiilor cutanate).

Polimixina B este condiționată de obicei în forme farmaceutice în asociere cu bacitracina și/sau neomicina, fiind indicată pentru tratamentul diferitelor infecții oculare sau cutanate. Administrarea orală este utilă în dispepsiile colibacilare la sugari și copii, iar utilizarea sistemică este rezervată infecțiilor severe cu bacili Gram-negativi sensibili, precum Enterobacteriacee sau *Pseudomonas aeruginosa*. Provoacă multiple reacții adverse de tip toxic, fiind nefro- și neurotoxică, iar la doze mari poate determina paralizia musculaturii striate, cu oprirea respirației. După

Scanned with OKEN Scanner

aplicații locale, nu determină practic hipersensibilitate, deci această cale de administrare este foarte avantajoasă.

Polimixina E (colistina) acționează similar cu polimixina B, având aceleași indicații și în general aceleași reacții adverse de tip toxic. Este ceva mai bine suportată decât polimixina B. Se administrează oral dacă se urmăresc efecte locale la nivel intestinal. Se poate administra injectabil i.m. sau i.v., dar cel mai frecvent se aplică local pe tegumente sau pe mucoase.

Bacitracina și **gramicidina** sunt antibiotice polipeptidice active pe majoritatea bacteriilor Gram-pozitive (inclusiv bacilul tetanic, difteric, clostridii), precum și pe *Treponema pallidum*, pe gonococ, meningococ și coci anaerobi. Au acțiune de tip bactericid degenerativ, prin împiedicarea formării peretelui bacterian. Nu se folosesc pe cale sistemică, din cauza nefrotoxicității mari, ci doar în aplicații locale pentru afecțiuni oftalmologice sau cutanate, în asociere cu neomicina și/sau cu polimixina. Pot provoca reacții alergice locale.

Polimixinele nu se utilizează sistemic în stomatologie. Totuși, ele se pot administra local sub formă de paste la nivelul canalului radicular.

14.1.11. Alte antibiotice utilizate topic

Mupirocina are o structură chimică aparte, inhibând sinteza bacteriană de ARN și proteine. Are activitate specifică pe stafilococi multirezistenți, streptococi, germeni anaerobi și enterobacteriacee. Se utilizează topic pentru infecții cutanate determinate de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pyogenes*. Este de primă alegere pentru reducerea stărilor de purtător nazal de stafilococi meticilino-rezistenți.

Retapamulina face parte din clasa pleuromutilinelor. Inhibă sinteza proteică bacteriană prin legarea de subunitatea ribozomală 50S. Este activă pe *Staphylococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus* sensibili la meticilină. În plus, este activă și pe unele bacterii Gram-negative și pe mulți anaerobi. Este utilizată local în tratamentul unor infecții cutanate de tip impetigo.

14.1.12. Nitrofuranii

Nitrofuranii sunt substanțe care alterează proteinele, acizii nucleici și lipidele bacteriene. Inițial, se produce activarea grupării nitro atașată inelului furan, cu apariția radicalilor anionici, care vor duce în final la formarea de superoxid. Această grupare este responsabilă de alterările de la nivelul proteinelor sau acizilor nucleici bacterieni. Totodată, nitrofuranii inhibă și activitatea enzimelor implicate în metabolismul glucozei și al piruvatului. În funcție de utilitatea clinică, nitrofuranii pot fi împărțiți în nitrofurani cu utilizare urinară sau nitrofurani cu utilizare digestivă.

- **Nitrofuranii cu utilizare urinară**

Aceste substanțe intră în categoria **antisepticelor urinare**. Ele au o activitate antibacteriană selectivă asupra infecțiilor tractului urinar, fără a prezenta un efect antibacterian sistemic.

Scanned with OKEN Scanner

Nitrofurantoina este un derivat de 5-nitrofuran, fiind activă pe majoritatea germenilor întâlniți în etiologia infecțiilor urinare, în special pe colibacili, dar și pe *Klebsiella, Proteus, Salmonella*, enterococi sau stafilococi. Riscul de a dezvolta rezistență în timpul tratamentului este mic. Mecanismul acțiunii antibacteriene nu este precizat. Se pare că inhibă o serie de enzime ale microorganismelor, dintre care și acetilcoenzima A. Activitatea este maximă la un pH de ≤5,5. După administrare orală, se absoarbe repede și complet din tractul gastrointestinal, dar realizează concentrații tisulare ineficace. Se concentrează însă în urină și în medulara renală. Este indicată în tratamentul infecțiilor urinare joase, necomplicate, sau în cazul infecțiilor urinare ale femeii gravide. Poate provoca reacții adverse digestive, reacții alergice și polinevrite. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de anemie megaloblastică care cedează la acid folic. La cei cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, apar fenomene de hemoliză acută. Nitrofurantoina este contraindicată la bolnavii cu alergie, cu insuficiență renală avansată, în prezența deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, în ultima perioadă a sarcinii și la nou-născut.

În clasa antisepticelor urinare, alături de nitrofurani intră și **metenamina**. Aceasta este inactivă ca atare și se hidrolizează la pH acid, rezultând formaldehidă activă care are acțiune bactericidă. Nu dezvoltă practic rezistență. Se administrează pe cale orală și se elimină prin rinichi. Ingestia de cantități mari de lichide îi poate diminua eficacitatea prin diluare și prin creșterea pH-ului urinar. Proteusul este rezistent la acțiunea metenaminei, deoarece acesta alcalinizează urina prin eliberarea hidroxidului de amoniu din uree. Metenamina este indicată pentru tratamentul cronic supresiv al infecțiilor tractului urinar, în special la bolnavii cu sondă vezicală sau cu disfuncție vezicală neurogenă. Este lipsită de toxicitate sistemică. Dozele mari pot favoriza tulburările digestive și iritația căilor urinare.

- **Nitrofuranii cu utilizare digestivă**

În această clasă, sunt incluse substanțe active pe *Salmonella, Shigella, E. coli*, coci Gram-pozitivi, amoebe sau *Trichomonas*, care sunt indicate în infecțiile digestive bacteriene sau parazitare neinvazive. Aceste medicamente nu antrenează rezistență la antibiotice și nu se absorb dacă se administrează oral. Reacțiile lor adverse se rezumă doar la tulburări gastrointestinale manifestate prin grețuri și vărsături.

Furazolidona este un derivat nitrofuranic, care poate fi activă ca antibacterian în infecțiile tubului digestiv și chiar în terapia holerei. Se administrează oral.

Nifurzida și **nifuroxazida**, la fel ca furazolidona, sunt alți nitrofurani utilizați în infecțiile digestive, care se administrează oral.

14.1.13. Acidul fusidic

Acidul fusidic este singurul antibiotic care are o structură steroidiană. Este un medicament care **inhibă sinteza proteică la nivelul ARN-ului de transfer**. La doze uzuale, este **bacteriostatic**, dar la concentrații mari devine bactericid. În **spectrul** său de acțiune, sunt incluși coci Gram-pozitivi aerobi și anaerobi, coci Gram-negativi, bacili Gram-pozitivi, micobacterii sau chlamidii. După tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

cu acid fusidic, se selectează rapid **tulpini rezistente**. De aceea, se folosește în asociere cu beta-lactaminele, aminoglicozidele, fluorochinolonele sau glicopeptidele. Din punct de vedere **cinetic**, medicamentul are o absorbție digestivă de 95% după administrare orală, se leagă în procent de peste 90% de proteinele plasmatice și are un $T_{1/2}$ de 5-6 ore. Difuzează bine în oase, articulații, cord, rinichi, piele, secreții bronșice, umoare apoasă și se elimină exclusiv pe cale biliară. Acidul fusidic este **indicat** în infecțiile stafilococice localizate sau generalizate, în infecțiile cu germeni Gram-pozitivi anaerobi, în profilaxia infecțiilor osoase sau de părți moi, în traumatisme sau în infecțiile gonococice rezistente la alte antibiotice. **Reacțiile adverse** care pot fi generate de acidul fusidic pot fi tulburări digestive, alergice, hepatice, trombocitopenie de cauză imună sau rabdomioliză, dacă se asociază statinele. Acidul fusidic se poate administra oral sau intravenos. Trebuie evitată administrarea topică pentru a preveni selecția tulpinilor rezistente. Se administrează oral doar împreună cu rifampicina. Medicamentului i-au fost descrise și proprietăți imunosupresive asemănătoare cu cele ale ciclosporinei.

14.1.14. Fosfomicina

Fosfomicina este un antibiotic care **inhibă sinteza peretelui bacterian** prin inhibarea sintezei precursorilor peptidoglicanilor. **Este activă** pe coci Gram-pozitivi, coci Gram-negativi și bacili Gram-negativi. Pseudomonasul este inconstant sensibil, în timp ce streptococii, *Proteus, Acinetobacter* și germenii anaerobi sunt **rezistenți** la fosfomicină.

Biodisponibilitatea medicamentului este redusă după administrare orală. Timpul de înjumătățire este scurt, de 1- 2 ore. Legarea de proteinele plasmatice este redusă, de până la 10%. Difuzează foarte bine în țesuturi, LCR, os sau secrețiile bronșice. Se elimină urinar sub formă activă. Deși traversează placenta, nu are efect teratogen la făt.

Fosfomicina **este indicată** în infecțiile severe osteoarticulare, meningiene, cu bacili Gram-negativi multirezistenți (mai ales în infecțiile cu piocianic, în asociere cu cefalosporine de generația a III-a, carbapeneme sau ciprofloxacină). În infecțiile stafilococice, se asociază cu peniciline de tip M sau cu cefalosporine din generația a III-a. Fosfomicina-trometamol este indicată în infecțiile urinare joase, necomplicate, în monodoză. Fosfomicina nu se administrează în monoterapie, din cauza selecției rapide de germeni rezistenți. Cu cefalosporinele de generația a III-a și cu oxacilina, antibioticul realizează asocieri sinergice. În infecțiile cu *S. aureus*, asocierea cu rifampicina este una de tip antagonic.

Reacțiile adverse ale fosfomicinei sunt cauzate de aportul sodat important, astfel că 12 g de fosfomicină furnizează 4 g de sodiu. De aceea, tratamentul impune o dietă complet desodată. Injectarea intravenoasă prea rapidă poate genera flebită locală. Medicamentul este contraindicat în insuficiența cardiacă sau renală.

Fosfomicina se administrează injectabil i.v., în timp ce fosfomicina trometamol se administrează oral în priză unică de 3 g/zi la adult.

Scanned with OKEN Scanner

14.1.15. Chimioterapicele antituberculoase

Antibioticele și chimioterapicele antituberculoase cuprind mai multe substanțe cu structură chimică diferită care acționează **bactericid** sau **bacteriostatic** asupra *Mycobacterium tuberculosis* sau asupra unor micobacterii atipice. Tratamentul antituberculos **asociază** obligatoriu mai multe chimioterapice și este îndelungat. Există două tipuri de chimioterapice antituberculoase: **majore**, primare sau de primă alegere, reprezentate prin **izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă** și **streptomicină**, și **minore**, secundare sau de rezervă, reprezentate de **etionamidă, protionamidă, acid aminosalicilic, cicloserină, capreomicină, kanamicină, amikacină, ansamicină, ofloxacină, ciprofloxacină** și **levofloxacină**. Acestea din urmă sunt indicate în situația în care bacilii sunt rezistenți la antituberculoase majore sau când bolnavii sunt intoleranți la acestea.

Tuberculoza se tratează, în funcție de forma clinică, după regimuri speciale prezentate în Programul Național Antituberculos. **Chimioterapia inițială** prevede două regimuri diferite, în funcție de forma clinică, care asociază trei sau patru chimioterapice (izoniazidă + rifampicină + pirazinamidă ± streptomicină sau etambutol) pe o durată variabilă, între 6 și 9 luni. În primele două luni, tratamentul se administrează zilnic (7/7), iar în următoarele luni, trei zile pe săptămână (3/7), în general cu două chimioterapice, precum izoniazida și rifampicina. Aceste două medicamente sunt și cele mai active antituberculoase. Asocierea streptomicinei sau a etambutolului în schemele polichimioterapice nu aduce beneficii substanțiale de activitate antimicrobiană sau de reducere a duratei tratamentului, dar întârzie instalarea rezistenței la celelalte chimioterapice.

14.1.15.1. Chimioterapicele antituberculoase majore

Izoniazida (HIN) este hidrazida acidului izonicotinic, având o structură similară piridoxinei (vitamina B_6) și o acțiune **micobactericidă** selectivă și intensă, pe bacili intra- și extracelulari aflați în diviziune. Acționează prin **inhibarea sintezei unor acizi grași** cu lanț lung (acizi micolici), precursori ai acidului izonicotinic, componenta esențială a peretelui micobacteriilor. **Farmacocinetica** ei este avantajoasă, având **absorbție** bună după administrarea orală și **distribuție** suficientă în majoritatea organelor și în seroase, precum și în lichidul cefalorahidian și în materialul cazeos. Este **acetilată în ficat,** sub influența N-acetiltransferazei, în proporție de 50%, proces care suferă variații determinate genetic. Astfel, există două grupe populaționale: **„acetilatori lenți"**– care au o activitate relativ slabă a acetiltransferazei, timpul de înjumătățire plasmatic al izoniazidei fiind de aproape trei ore, și **„acetilatori rapizi"**, cu o activitate superioară a acetiltransferazei, ceea ce face ca timpul de înjumătățire plasmatic să fie în jur de o oră. Se apreciază că la acetilatorii rapizi izoniazida este mai puțin eficace atunci când se administrează intermitent, iar acetilatorii lenți prezintă un risc crescut de acumulare în condițiile unei insuficiențe hepatice. Izoniazida se administrează pe cale orală, dozele fiind diferite în funcție de schema de tratament. Există și preparate injectabile intramuscular. Izoniazida poate **afecta toxic ficatul**. Un alt accident toxic este **nevrita periferică,** atribuită deficitului relativ de piridoxină și care apare la aproape 15%

Scanned with OKEN Scanner

dintre bolnavii tratați cronic cu izoniazidă. Pentru prevenirea acestei nevrite, este necesară asocierea zilnică de 50–100 mg de vitamină B_6. De asemenea, izoniazida este un **inhibitor al monoaminooxidazei**, fapt ce poate determina ameţeli, ataxie, convulsii, tulburări mintale și chiar fenomene psihotice. Reacțiile **alergice** sunt relativ frecvente. Izoniazida, în asociație cu alte medicamente, poate genera o serie de **interacțiuni medicamentoase**.

Rifampicina este un derivat semisintetic al rifamicinei B, antibiotic produs de *Streptomyces mediterranei*. Face parte din grupa **ansamicinelor**. În afara mycobacteriilor, rifampicina este **activă** și pe cocii Gram-pozitivi și Gram-negativi, inclusiv pe stafilococii meticilino-rezistenți, pe anaerobi, inclusiv pe *Bacteroides fragilis*, pe unele enterobacteriacee și chlamidii, și chiar pe unele poxvirusuri. Rifampicina are acțiune **bactericidă**, în special față de germenii aflați în diviziune rapidă. Activitatea sa include germeni extracelulari, precum și germeni cuprinși în fagocite sau prezenți în abcese sau cavități pulmonare. Acționează prin **împiedicarea sintezei proteice**, din cauza **inhibării ARN polimerazei ADN-dependente**. Un dezavantaj major al rifampicinei îl reprezintă faptul că **rezistența** se dezvoltă rapid, într-o singură treaptă, mai ales când se administrează singură, astfel încât este necesară asocierea rifampicinei cu alte chimioterapice antibacteriene adecvate. Rifampicina se administrează pe cale **orală**, beneficiind de o absorbție digestivă foarte bună. Se distribuie larg în țesuturi, realizând niveluri superioare celor plasmatice în ficat, plămâni, bilă și urină. Pătrunde în cazeumul tuberculos și în abcesele stafilococice. Rifampicina are ca **indicație** principală **tuberculoza.** Totuși, există unele indicații de excepție, cum ar fi endocardita, osteomielita sau artrita septică cu stafilococ auriu, septicemiile cu germeni Gram-negativi rezistenți la alte antibiotice, pneumonia cu *Legionella,* meningita cu pneumococi rezistenți la penicilină sau lepra. Principala **reacție adversă** a rifampicinei o constituie afectarea toxică a ficatului. Prin administrarea intermitentă, poate produce accidente cu caracter **imunoalergic**. De asemenea, pot apărea nefrită interstițială, trombocitopenie și anemie hemolitică, probabil tot prin mecanism imunoalergic. Poate **colora în roșu** urina sau chiar lacrimile. Are efect **inductor enzimatic.**

Etambutolul are **acțiune toxică** electivă asupra *M. tuberculosis*, acționând atât asupra bacililor extracelulari, cât și intracelulari. Inhibă arabinozil-transferaza micobacteriană, implicată în sinteza arabinoglicanului. Are o **biodisponibilitate** bună după administrarea orală, care nu este afectată de către alimente. Nu trece în lichidul cefalorahidian decât în proporție mică, dar poate fi utilizat în meningita tuberculoasă, deoarece pasajul este crescut prin meningele inflamat. Din cauza instalării rapide a rezistenței, se administrează întotdeauna în scheme polichimioterapice. **Reacțiile adverse** cele mai importante sunt cele neurotoxice – nevrită optică retrobulbară și tulburări de vedere – ceea ce impune efectuarea unui examen oftalmologic periodic. Mai pot apărea reacții toxice renale și foarte rar reacții alergice.

Pirazinamida este un analog pirazinic al nicotinamidei. Ea acționează **bactericid** asupra bacilului tuberculos, fiind activă față de populațiile bacilare care se multiplică lent în macrofage. Mecanismul său de acțiune nu este precizat. Riscul de dezvoltare a **rezistenței** bacteriene fiind mare, pirazinamida se folosește obligatoriu în scheme polichimioterapice. Are o biodisponibilitate optimă după administrarea orală și o distribuție tisulară satisfăcătoare. Este epurată în mare parte prin

Scanned with OKEN Scanner

metabolizare. Se administrează oral. Are o acțiune **hepatotoxică** dependentă de doză. Poate provoca **hiperuricemie** cu artralgii și chiar crize gutoase. Poate determina și **reacții alergice.**

Streptomicina este o aminoglicozidă produsă de *Streptomyces griseus.* Este **activă** față de *M. tuberculosis*, micobacterii atipice (*M. kansasii, M. avium*), cât și față de unii bacili Gram-negativi, coci Gram-pozitivi și Gram-negativi. Deoarece nu penetrează intracelular, este activă în principal pe micobacteriile extracelulare. Ea acționează **bactericid** prin **inhibarea ireversibilă a sintezei proteice** la nivelul **subunității ribozomale 30S.** Din cauza dezvoltării rapide a **rezistenței**, se folosește întotdeauna în scheme polichimioterapice. Pătrunde greu în lichidul cefalorahidian. Se **elimină** în majoritate (75%) pe cale renală. Se administrează doar injectabil. Este indicată mai ales la bolnavii cu forme severe de tuberculoză (meningită tuberculoasă sau boală diseminată), precum și în tratamentul infecțiilor rezistente la alte tuberculostatice. Prezintă un risc mare de producere a unor **reacții toxice**, în special în condițiile administrării prelungite, motiv pentru care în prezent este indicată ca **medicație de rezervă**, doar în **tratamentul tuberculozei.** Poate produce **ototoxicitate**, cu tulburări vestibulare și acustice, **nefrotoxicitate**, cu risc în special în caz de insuficiență renală, fenomene alergice, cu erupții cutanate și fenomene iritative, radiculare.

14.1.15.2. Chimioterapicele antituberculoase minore

Chimioterapicele antituberculoase minore sunt indicate în caz de rezistență la antituberculoasele majore, care sunt de primă alegere, în caz de răspuns clinic nefavorabil la acestea din urmă sau în situații de contraindicații ale lor din motive de toxicitate la bolnavul respectiv.

Sunt reprezentate de **etionamidă, protionamidă, acid aminosalicilic** (**PAS**), **cicloserină, capreomicină, kanamicină** și **amikacină**, din clasa aminoglicozidelor, **rifabutină (ansamicina)**, un derivat de rifampicină, **ciprofloxacină** și **levofloxacină,** din clasa fluorochinolonelor.

14.1.16. Chimioterapicele active în lepră

Lepra este o boală infecțioasă cronică produsă de *Mycobacterium leprae*, care necesită o terapie de lungă durată cu o asociere de chimioterapice. Inițial, a fost folosită dapsona în monoterapie, dar dezvoltarea rezistenței a impus asocierea ei cu rifampicină și clofazimină. Claritromicina, minociclina și ofloxacina reprezintă astăzi alternative în curs de evaluare.

Dapsona este un chimioterapic de sinteză aparținând **clasei sulfonelor.** Are efect **bacteriostatic** asupra *M. leprae.* Are același mecanism de acțiune ca sulfamidele. Se administrează oral, este în general bine suportată, dar poate produce rareori hemoliză, methemoglobinemie, reacții psihotice sau tulburări digestive. **Clofazimina** are efect **bacteriostatic** prin acțiune asupra ADN-ul bacterian. Are și proprietăți antiinflamatorii. Se acumulează bine în sistemul reticuloendotelial și în piele, eliberându-se lent de la aceste niveluri, cu un T½ de aproximativ două luni. Se administrează oral. Poate determina colorarea în roșu-brun a pielii și a leziunilor leproase, ihtioză și tulburări gastro-intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

14.1.17. Sulfamidele antibacteriene și trimetoprimul

Sunt chimioterapice de **sinteză** având un nucleu de bază **p-aminobenzen-sulfonamidă**. Gruparea amino din poziția para a nucleului este esențială pentru activitatea antimicrobiană, iar acilarea acestei grupări determină inactivarea moleculei. **Spectrul** antibacterian al acestor medicamente **este larg**, incluzând bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, chlamidii, micoplasme, actinomicete, nocardii, unele protozoare – toxoplasme, *Pneumocystis*, plasmodii. Prin utilizarea extensivă a sulfamidelor în terapeutică timp de mai multe decenii, a crescut considerabil numărul tulpinilor rezistente. Sulfamidele sunt **indicate** în principal în infecțiile urinare cu germeni sensibili, trahom, infecții genitale și pulmonare chlamidiene, nocardioză și infecții biliare. **Mecanismul de acțiune** este **bacteriostatic**, prin interferarea procesului de sinteză a **acidului folic** la nivelul microorganismelor sensibile. Molecula sulfamidelor **antagonizează competitiv acidul paraaminobenzoic** datorită asemănării structurale cu acesta și **inhibă dihidropteroat-sintetaza,** blocând astfel încorporarea acidului paraaminobenzoic în acidul dihidropteroic, care este un precursor al acidului folic. Selectivitatea de acțiune pe bacterii derivă din faptul că microorganismele patogene își sintetizează singure acid folic, pornind de la acidul paraaminobenzoic. În schimb, celulele macroorganismului nu-și sintetizează acid folic, ci îl primesc prin alimente sau medicamente, deci nu vor fi afectate de sulfamide.

Rezistența care se instalează la sulfamide se poate explica prin modificări enzimatice transmise plasmidic sau cromozomial.

Majoritatea sulfamidelor **se absorb** bine pe cale digestivă, se leagă în proporție mare de albuminele plasmatice și se **distribuie** larg în majoritatea țesuturilor și seroaselor, inclusiv în sistemul nervos central și LCR. Se **metabolizează** hepatic, metaboliții obținuți prin glucuronoconjugare sunt solubili și nu există riscul precipitării lor în urină. **Eliminarea** se face predominant prin filtrare glomerulară și este favorizată de alcalinizarea urinei.

După **viteza de epurare**, sulfamidele pot fi împărțite în trei clase: **cu durată scurtă de acțiune** (1-7 ore), incluzând compuși precum **sulfafurazolul** (**Neoxazol**) și **sulfametizolul**; **cu durată de acțiune intermediară** de 8-24 de ore (**sulfametoxazolul, sulfafenazolul** sau **sulfadiazina**); și **cu durată lungă de acțiune** de peste 24 ore (**sulfadoxina, sulfametoxidiazina**). Acestea sunt utile în infecții cronice, deoarece realizează la locul de acțiune concentrații joase, dar de lungă durată.

Există și sulfamide utilizate pentru aplicații pe **tegumente și mucoase**, precum **sulfacetamida** (există un colir cu sufacetamidă, util în conjunctivite), **mafenidul** și **sulfadiazina argentică 1%**, recomandate în tratamentul plăgilor suprainfectate și a arsurilor.

Sulfamidele sunt în primul rând **alergizante**. Calea de administrare cea mai alergizantă este cea cutaneo-mucoasă și, cu excepția sulfamidelor pentru uz local (sulfacetamida, mafenidul), nu se vor administra preparate sulfamidice pe tegumente și mucoase. Dacă se administrează oral și se absorb, sulfamidele se concentrează foarte mult în urină. De aceea, sunt și foarte active în infecții urinare. Sulfamidele precipită în tubii renali și determină **hematurie, cristalurie**, colici renale sau chiar insuficiență renală. De aceea, în timpul tratamentului cu sulfamide

Scanned with OKEN Scanner

se recomandă ingestia unor cantități suficiente de apă. De asemenea, sulfamidele pot provoca fenomene de **intoleranță digestivă** Alte reacții adverse la sulfamide sunt mult mai rare: anemie hemolitică, agranulocitoză imună sau idiosincrazică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, anemie aplastică, hepatită. Sulfamidele pot intra în **interacțiune cu alte medicamente**. Astfel, pot deplasa de pe proteinele plasmatice alte medicamente cu capacitate mare de legare (anticoagulante cumarinice, sulfamide antidiabetice). Asocierea sulfamidelor cu acidul paraaminobenzoic, procaina și acidul folic este **contraindicată,** deoarece acestea din urmă antagonizează acțiunea antibacteriană a sulfamidelor.

Trimetoprimul are un **spectru** asemănător sulfamidelor, dar o **potență superioară** acestora. Este activ pe majoritatea bacililor Gram-negativi. El acționează **bacteriostatic** prin **inhibarea dihidrofolatreductazei** bacteriene, cu impiedicarea consecutivă a transformării acidului dihidrofolic în acid tetrahidrofolic. Trimetoprimul se administrează **oral,** deoarece are o **absorbție** intestinală bună. **Concentrația urinară** este de 100 de ori mai mare decât cea plasmatică.

Asociația sulfametoxazol-trimetoprim, denumită obișnuit **co-trimoxazol**, este cea mai larg folosită, fiind un exemplu de **sinergism antibacterian** prin acțiune de potențare medicamentoasă. Are efect **bactericid** și un **spectru antibacterian mai larg** decât al fiecărei componente în parte. Aceasta se explică prin inhibarea secvențială a două etape ale formării folatului activ. Indicația principală a acestei asociații o reprezintă **infecțiile urinare** acute sau recurente cu germeni sensibili – *E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus mirabilis* și *P. morgani.* De asemenea, este de primă alegere în **dizenteria bacilară** la copil și în **pneumonia cu *Pneumocystis carinii*.** Datorită utilizării largi, o serie de germeni (30% din *E. coli*, pneumococii rezistenți la peniciline) și-au câștigat rezistența la această asociere. Co-trimoxazolul se administrează obișnuit în două comprimate la 12 ore. Asocierile trimetoprim–sulfamide sunt **contraindicate** la pacienții cu alergie la una dintre cele două componente, la nou-născuți și femei însărcinate sau care alăptează, la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală, cu porfirie sau cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Co-trimoxazolul este utilizat în tratamentul unor ***infecții dentare severe***, în caz de sinuzite sau sialoadenite. Medicamentul se administrează oral în doză de 480 mg la 12 ore interval.

14.1.18. Chinolonele antibacteriene

Primul reprezentant al familiei chinolonelor este **acidul nalidixic**, care este excretat foarte rapid pe cale urinară și astfel nu are efecte antibacteriene sistemice, fiind utilizat pentru tratamentul infecțiilor urinare joase. Recent, s-au descris analogi sintetici fluorurați ai acidului nalidixic, reprezentați de **fluorochinolone**.

Chinolonele au **spectru larg**, acționând pe mai multe bacterii Gram-pozitive și Gram-negative, pe micoplasme, chlamidii, rickettsii și micobacterii. Acțiunea chinolonelor este **bactericidă prin inhibarea ADN-girazei și a topoizomerazei IV bacteriene** cu împiedicarea relaxării ADN-ului supraspiralat. **Rezistența** bacteriană este mediată cromozomial.

Scanned with OKEN Scanner

Prima generație cuprinde grupul **acid nalidixic** și **norfloxacina**. Ele se concentrează în urină, fiind rezervate pentru tratamentul infecțiilor urinare.

Norfloxacina este cea mai puțin activă asupra germenilor Gram-pozitivi și Gram-negativi, dar se elimină sub formă activă prin urină, de aceea fiind indicată în infecțiile urinare și prostatice cu germeni sensibili. Poate fi utilă și în tratamentul unor infecții digestive. Se administrează oral.

Celelalte fluorochinolone antibacteriene (**ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, lomefloxacina, sparfloxacina** etc.), datorită **spectrului larg** de activitate și a unei foarte bune penetrabilități tisulare, inclusiv osoasă și în lichidul cefalorahidian, sunt indicate în afara terapiei infecțiilor urinare, **în tratamentul altor infecții sistemice** cu germeni sensibili. Ciprofloxacina este fluorochinolona de elecție în administrare intravenoasă în infecțiile sistemice cu determinări organice multiple, în asociere eventual cu antibiotice beta-lactamice sau cu aminoglicozide. Moxifloxacina are o activitate superioară pe germenii anaerobi, inclusiv *Bacteroides*.

Fluorochinolonele sunt în general bine suportate. **Reacțiile adverse** pot fi reprezentate prin **tulburări digestive** (greață, disconfort abdominal, vomă, diaree), urmate de unele **simptome nervos centrale** (convulsii, delir, halucinații, cefalee, amețeli, insomnii), precum și de **reacții alergice** (fotosensibilizare pentru pefloxacină și lomefloxacină). Fluorochinolonele se administrează obișnuit pe cale **orală**, la distanță de mese. Antiacidele gastrice și sucralfatul scad absorbția lor intestinală. În infecții grave, se pot injecta pe cale intravenoasă.

Fluorochinolonele sunt contraindicate în timpul sarcinii și se dau cu prudență la copii sub 18 ani, fiind total contraindicate sub 7 ani.

Utilizările chinolonelor în stomatologie

În general, fluorochinolonele nu sunt indicate în infecții acute orofaciale, decât după efectuarea unei antibiograme. Ciprofloxacina poate fi utilizată în tratamentul periodontitei rapid progresive sau refractare produsă de *Enterobacteriaceae*.

14.2. Chimioterapicele antifungice

Dr. Oana Andreia Coman

Chimioterapicele antifungice sunt medicamente care acționează pe diferite categorii de fungi. Ele sunt folosite pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice, în administrare parenterală sau orală, și al infecțiilor cutaneomucoase, pe cale orală sau topică, locală.

Infecțiile umane de natură fungică au crescut ca incidență și severitate în ultimii ani, datorită progreselor în terapia anticanceroasă, a transplantelor medulare și de organe precum și a complexității terapiei bolilor infecțioase, cazuri în care se utilizează imunosupresoare sau antibiotice cu spectru larg.

Scanned with OKEN Scanner

14.2.1. Antifungicele sistemice

Dintre antifungicele folosite pe cale sistemică în tratamentul infecțiilor fungice sunt de menționat **amfotericina B** și **flucitozina**, care sunt relativ toxice, fiind rezervate pentru tratamentul parenteral al infecțiilor fungice severe sistemice (pneumonii fungice, meningite criptococice, histoplasmoze), la pacienți imunodeprimați.

În ultimele decade, în terapia antifungică sistemică au apărut **azolii**, care au o toxicitate mult mai mică decât a substanțelor anterioare și pot fi administrați atât pe cale parenterală, cât și orală. Azolii sunt compuși sintetici și pot fi **imidazoli** sau **triazoli**, în funcție de numărul de atomi de azot de la nucleul azolic.

Imidazolii sunt reprezentați de **ketoconazol**, **miconazol**, **clotrimazol** și **econazol**, care se utilizează doar în terapia locală, topică. Dintre **triazoli** sunt de menționat **itraconazolul**, **fluconazolul** și **voriconazolul**, utilizați frecvent pe cale sistemică în terapia afecțiunilor fungice, având un spectru larg de acțiune (specii de *Candida*, dermatofiți, *Aspergillus, Blastomyces dermatiditis, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum*).

Azolii distrug membrana celulară fungică prin reducerea sintezei de ergosterol, componentă esențială a acesteia, datorită inhibării 14α-sterol-demetilazei din sistemul enzimatic al citocromului P450 fungic. Afinitatea mai mare față de enzimele fungice decât pentru cele umane le conferă o oarecare specificitate de acțiune antifungică și o incidență mai mică a reacțiilor adverse.

Azolii pot determina tulburări gastrointestinale severe și pot afecta toxic ficatul, cu creșterea enzimelor hepatice.

Prin inhibiția izoenzimelor citocromului P450, pot determina interacțiuni medicamentoase cu alte substanțe administrate concomitent și care se metabolizează extensiv hepatic. Astfel, azolii pot crește concentrația plasmatică a anticoagulantelor cumarinice, a unor antidiabetice orale, a ciclosporinei etc., cu favorizarea toxicității lor. Azolii nu se administrează la femeile gravide și care alăptează.

Ketoconazolul a fost primul azol sistemic introdus în practica clinică, dar din cauza toxicității sale relativ mari, prin selectivitate mică asupra sistemului enzimatic cromozomial fungic, nu mai este folosit sistemic, fiind utilizat în prezent doar în aplicații topice.

Itraconazolul este un triazol hidrosolubil activ oral sau intravenos, recomandat în micoze sistemice grave, în afecțiuni dermatologice, oftalmologice și ginecologice produse de dermatofiți și levuri. Se absoarbe optim atunci când se administrează imediat după o masă principală. Din cauza legării marcate de proteinele plasmatice, are un timp de înjumătățire lung, de aproximativ 20 de ore, după o doză unică. Se concentrează bine la nivel tisular, dar foarte puțin în salivă și LCR. În candidozele orale se administrează în doze de 100 mg pe zi, timp de 15 zile.

Fluconazolul este un triazol hidrosolubil, activ atât pe cale orală, sub formă de capsule sau suspensie orală, cât și pe cale intravenoasă. Are o biodisponibilitate bună după administrarea orală, absorbția nefiind influențată de alimente. Are un timp de înjumătățire plasmatic lung, de aproximativ 30 de ore, motiv pentru care se administrează în doze unice zilnice, pe perioade variabile de timp. Este activ pe levuri (genul Candida etc.) și pe dermatofiți.

Scanned with OKEN Scanner

Fluconazolul este antimicoticul de elecție în tratamentul sistemic al candidozelor sistemice, orale sau cutaneomucoase, inclusiv a celor rezistente la imidazoli sau antibiotice polienice (nistatina). Fluconazolul se poate utiliza și profilactic, pe termen lung, pentru prevenirea stomatitelor candidozice la pacienți HIV pozitivi (cu maladia SIDA). Dozele utilizate sunt de 100-200 mg/zi.

Griseofulvina este un antibiotic izolat din *Penicillinum griseofulvum*. Este activă pe cale orală în tratamentul dermatofițiilor pielii glabre sau ale părului și unghiilor produse de genul *Epidermophyton, Microsporum și Tricophyton rubrum.*

Are efect fungistatic prin interferarea funcției microtubulilor sau a sintezei acizilor nucleici de către celula fungică. După administrarea orală, se absoarbe de două ori mai bine dacă este condiționată sub o formă micronizată și dacă se administrează împreună cu grăsimi. Deoarece se distribuie preferențial și se concentrează în țesuturile bogate în keratină (piele, unghii), griseofulvina este de elecție în tratamentul sistemic al dermatofițiilor pe perioade lungi de timp (chiar de șase luni în onicomicoza piciorului).

Terbinafina este un derivat alilaminic sintetic, cu spectru antimicotic larg. Este fungicid și se concentrează în țesuturile bogate în keratină, interferând cu biosinteza ergosterolului prin inhibarea scualen-epoxidazei fungice. Se administrează pe cale orală, în doză unică zilnică, în tratamentul dermatofițiilor, în special al onicomicozelor, pe perioade lungi de timp, de 12-14 săptămâni. Nu afectează sistemul enzimatic al citocromului P450 și nu prezintă interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

Echinocandinele sunt cea mai nouă clasă aprobată de antifungice și au o structură complexă, formată din peptide ciclice legate de un lanț lung de acizi grași. Sunt active în principal pe diferite specii de *Candida, Aspergillus, Pneumocystis și Histoplasma.* Acționează la nivelul peretelui celulei fungice prin inhibarea sintezei de beta-glucan, care este crucial pentru sinteza peretelui celular și menținerea echilibrului osmotic. Va rezulta distrugerea celulei fungice, cu efect fungicid. Principalele substanțe aflate în uz clinic sunt **caspofungina, micafungina** și **anidulafungina** și se administrează, în scop terapeutic sau profilactic, doar pe cale intravenoasă în candidozele sistemice sau cutaneomucoase, singure sau în asociere cu alte antifungice.

14.2.2. Antifungicele utilizate local

Unele antifungice din clasa azolilor (clotrimazol, miconazol, econazol, ketoconazol), a antibioticelor polienice (nistatina, amfotericina B), a antibioticelor macrolidice (natamicina) sau compuși cum ar fi ciclopiroxolamina, terbinafina sau tolnaftatul, sunt utilizate și pe cale locală în tratamentul infecțiilor superficiale fungice cauzate de diferite specii de candida, dermatofiți sau *Pityrosporum orbiculare.*

14.2.2.1. Derivații azolici topici

Ketoconazolul, primul azol sistemic introdus în practica clinică, se utilizează doar în aplicații topice, sub formă de cremă 2%, ovule vaginale de 400 mg, șampon 2%.

Este indicat în diverse dermatofiții, în candidoze mucoase și cutanate, în pitiriazis versicolor, în dermatita seboreică și în diverse tricofiții (*pitiriazis capitis*).

Scanned with OKEN Scanner

Miconazolul este utilizat exclusiv local, în diverse forme farmaceutice – cremă 2%, gel 2%, cremă vaginală 2%, ovule vaginale de 50 mg, capsule vaginale de 1.200 mg, lavandă vaginală 2%, supozitoare vaginale de 200 mg. Este indicat în candidoze cu diverse localizări cutanate sau mucoase. În candidoza orofaringiană, se utilizează sub formă de gel 25 mg/ml aplicat câte 5 ml la 6 ore interval sau sub formă de comprimate bucale pentru supt de 250 mg, tot la 6 ore interval, timp de 2 săptămâni. Are avantajul că nu se absoarbe digestiv, deoarece are toxicitate sistemică mare. Miconazolul este indicat și în cheilita angulară, precum și în infecțiile candidozice cutaneo-mucoase recidivante la persoane imunodeprimate. Ca reacții adverse locale, poate determina arsuri, macerații, roșeață cutanată sau prurit.

Econazolul este un alt derivat imidazolic pentru uz local, cu spectru larg de activitate pe dermatofiți, levuri și unii germeni Gram-pozitivi. Este indicat în infecțiile genitale mixte, micotice și bacteriene, sub formă de cremă, ovule sau spumă.

Izoconazolul este un imidazol cu spectru larg de acțiune, asemănător econazolului, utilizat pentru candidoze cutanate și mucoase.

Clotrimazolul este un antimicotic fungicid cu spectru larg, activ pe dermatofiți și levuri; la concentrații mari, este și antibacterian, fiind activ pe *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), pe diferiți germeni Gram-pozitivi (streptococi, stafilococi), precum si pe *Trichomonas vaginalis*. Se folosește exclusiv local, iar absorbția sistemică este nesemnificativă. Este condiționat sub formă de spray 1%, soluție 1% în propilenglicol, pudră 1%, cremă 1% și comprimate vaginale de diferite concentrații. În candidoza orofaringiană, se administrează sub formă de comprimate bucale a 10mg, care se dizolvă lent în gură, realizând concentrații fungistatice pentru mai multe ore. Se dau cinci comprimate pe zi, timp de 14 zile.

14.2.2.2. Alte antifungice utilizate local

Amfotericina B, în administrare locală, se folosește pentru tratamentul ***infecțiilor micotice oro-faringiene***. Are un maxim de activitate la un pH cuprins între 6 și 7,5. Are un spectru larg de acțiune antifungică, pe specii de *Candida, Histoplasma* și *Cryptococcus neoformans*. Nu se absoarbe de la nivelul pielii sau al mucoaselor și nici din tractul gastro-intestinal. În diferite candidoze acute sau cronice ale cavității bucale sau faringiene, precum și în stomatitele cronice, se administrează sub formă de comprimate sau suspensie bucală, 10-100 mg la 6 ore, timp de 2 săptămâni.

În tratamentul cheilitelor angulare sau al candidozelor cutanate, se administrează sub formă de cremă, unguent sau loțiune în concentrație 3%, care se aplică de 3-4 ori pe zi. Amfotericina B, în aplicații topice, poate determina fenomene iritative locale.

Nistatina (Stamicin) se utilizează doar local, din cauza toxicității sale ridicate. În afară de acțiunea pe multiple specii de Candida, nistatina este activă pe *Histoplasma, Cryptococcus*, precum și pe dermatofiți (*Epidermophyton, Tricophyton, Microsporum*).

Nu se absoarbe după administrare orală. Așadar, se poate utiliza pentru a scădea colonizarea intestinului cu specii de *Candida*, mai ales la pacienții imunodeprimați sau după tratamente prelungite cu antibiotice cu spectru larg.

În prezent, există o nouă formă de condiționare a nistatinei, sub formă încapsulată în lipozomi, care asigură o toxicitate sistemică redusă, fiind astfel activă ca

Scanned with OKEN Scanner

agent antifungic sistemic. În plus, se pare că acționează și pe specii de *Candida* rezistente la amfotericina B.

Nistatina este utilizată în principal în tratamentul infecțiilor candidozice ale mucoaselor, pielii, tractului gastrointestinal și ale vaginului. Este medicamentul de elecție în diferite ***infecții candidozice ale mucoasei bucale*** (moniliază orală, stomatită candidozică, stomatită peridentară). Pentru aceste indicații, se administrează sub formă de suspensie 100.000 UI/ml, din care 2-3 ml se țin în gură timp de cinci minute și apoi se înghit. Tratamentul se repetă la șase ore, minim 10 zile, și 48 de ore după remisia simptomatologiei. În ***stomatita peridentară***, se utilizează unguentul cu nistatină (100.000 UI/g) aplicat pe suprafața gingivală la interval de șase ore.

Are efecte adverse minore, din sfera gastrointestinală, care apar după administrarea orală (grețuri, vărsături, diaree). Principala reacție nedorită o constituie gustul amar, neplăcut.

Natamicina (Pimafucin) este un antibiotic macrolidic cu acțiune fungicidă. Se leagă ireversibil de componenta sterol a membranei celulare, cu distrugerea microorganismelor fungice. Are un spectru larg de acțiune pe levuri (*Candida*), dermatofiți, *Trichomonas vaginalis, Aspergillus*. Se folosește exclusiv local și nu se absoarbe sistemic după administrarea orală. Este condiționată sub formă de cremă 2%, loțiune, ovule vaginale de 150 mg, comprimate orale a 100 mg sau preparate pentru uz oftalmic (unguente oftalmice sau colire în concentrație 5%). Este utilizată în infecții fungice cutanate, orofaringiene, vaginale, oculare etc.

14.3. Chimioterapicele antivirale

Dr. Oana Andreia Coman

Virusurile sunt paraziți intracelulari a căror replicare depinde în primul rând de activitatea metabolică a celulei-gazdă. De aceea, pentru ca să țintească eficient virusul, medicamentele antivirale ar trebui să distrugă practic celula organismului-gazdă, fapt ce le-ar crește nepermis de mult toxicitatea.

Chimioterapicele antivirale acționează virustatic, fiind active doar asupra virusurilor aflați în proces de replicare, și nu asupra virusurilor latente, care nu se replică. Aceste medicamente împiedică difuzarea infecției virale de la o celulă la alta și astfel opresc progresia bolii. Apare o diminuare a simptomatologiei și duratei bolii, se previn complicațiile acesteia, dar rolul major în dispariția virusului din organism îl au mecanismele proprii de apărare ale organismului-gazdă. De aceea, de multe ori virusul poate persista în stare latentă și fie la oprirea tratamentului, fie în condițiile scăderii imunității generale, acesta se poate reactiva și să înceapă replicarea, apărând astfel recăderi ale bolii.

Mecanismele de acțiune ale chimioterapicelor antivirale sunt variate:

- blochează pătrunderea virusului intracelular; așa acționează unele chimioterapice antivirale cum ar fi **amantadina** și **sinantadina**, care inhibă proteinele situate pe învelișul virusului, ce sunt implicate în pătrunderea acestuia în celula gazdă;

Scanned with OKEN Scanner

- blochează eliberarea virusului din celula-gazdă; așa acționează alte substanțe antigripale, ca **oseltamivirul** și **zanamivirul**, care inhibă neuraminidaza, enzima implicată în eliberarea virusurilor din celula-gazdă;
- inhibă procesele metabolice esențiale pentru funcționalitatea virusurilor prin pătrunderea intracelulară. Așa acționează chimioterapicele active față de virusurile herpetice, varicelo-zosteriene, față de citomegalovirusuri, care **inhibă în mod specific ADN-polimeraza virală**. Alte chimioterapice din această categorie sunt antiviralele active pe virusul imunodeficienței umane, HIV, agent etiologic al maladiei SIDA. Aceste medicamente se numesc **antiretrovirale**, deoarece **virusul HIV** este un retrovirus. Acesta conține o **revers-transcriptază**, respectiv o enzimă numită ADN-polimeraza ARN-dependentă, care sintetizează ADN viral după modelul ARN-ului, adică invers față de normal. Tot în această clasă farmacodinamică de antivirale se află și agenții activi în hepatita B sau C, care acționează în principal prin inhibarea ADN-polimerazei virale, cu inhibarea sintezei ADN-ului viral. Unele substanțe din această clasă sunt active și față de virusul HIV-SIDA, cum ar fi spre exemplu **lamivudina.** Trebuie menționat faptul că medicamentele antiretrovirale se administrează întotdeauna asociate, cuprinzând cel puțin trei substanțe diferite, cu dublul scop de a reduce la maxim replicarea și de a scădea posibilitatea apariției rezistenței virusului.

În asociere cu medicația antivirală descrisă anterior se utilizează o altă clasă de molecule, numite **interferoni**. Interferonii sunt de fapt citokine cu structură glicoproteică produse și secretate *in vivo* de anumite celule ale organismului-gazdă (în special limfocitele și macrofagele), ca răspuns la o infecție virală sau la alți stimuli patogeni. Există trei tipuri de interferoni: IFN-α produs de leucocite, IFN-β produs de fibroblaști și IFN-γ produs de limfocitele T stimulate. Interferonii α și β au în special proprietăți antivirale, iar interferonii γ au proprietăți imunomodulatoare prin activarea macrofagelor și a celulelor *natural-killer*. În plus, acestora din urmă le sunt descrise și activități antitumorale și antiproliferative.

Interferonii α sunt utilizați în prezent, ca antivirale în tratamentul hepatitelor cronice de tip B și C, a unor infecții cutaneo-mucoase cauzate de HPV (papillomavirusul uman) sau a sarcomului Kaposi la pacienții cu infecția cu HIV (virusul imunodeficienței umane).

Interferonii prezintă numeroase reacții adverse. Cel mai frecvent, la aproximativ 30% dintre pacienți, încă din prima săptamână de tratament apare un sindrom pseudogripal cu cefalee, mialgii, artralgii, frisoane și chiar febră, care cedează la antiinflamatoare nesteroidiene. Mai pot determina grețuri, vărsături, diaree, prurit sau rash-uri la nivel cutanat, neurotoxicitate, depresie medulară etc.

În practica stomatologică, cel mai frecvent întâlnite sunt infecțiile cauzate de:

- virusurile herpetice – herpes labial sau oral, gingivostomatite;
- virusurile varicelozosteriene – herpes zoster;
- papillomavirusul uman (HPV) – papilomatoza, condilomatoza, hiperplazie focală epitelială a cavității bucale;
- virusul citomegalic (CMV) – ulcerații de tip aftos;
- virusul *Epstein-Barr* – leucoplazia orală păroasă sau limfoame orale, mononucleoza infecțioasă;
- virusuri *Coxsackie* – boala mână-picior-gură și herpangina;
- afte, aftoze, boala *Behcet* de cauză probabil virală.

Scanned with OKEN Scanner

14.3.1. Agenții activi în tratamentul infecțiilor cu herpesvirusuri

După cum se observă, o clasă de virusuri implicată frecvent în afecțiuni ale cavității bucale și buzelor este cea a herpesvirusurilor, clasă în care sunt cuprinse mai multe subtipuri: virusul herpes simplex (HSV) de tip I și II, virusul varicelo-zosterian (VZV), virusul citomegalic (CMV) și virusul Epstein-Barr (EPV). Aceștia sunt ADN-virusuri. Majoritatea agenților anti-herpesvirusuri inhibă sinteza și replicarea ADN-ului viral prin blocarea specifică a ADN-polimerazei virale.

Cei mai importanți agenți care acționează asupra HSV și VZV sunt trei analogi nucleozidici activi oral, și anume: **aciclovir, valaciclovir** și **famciclovir**. Aceștia au eficacitate similară în tratamentul infecțiilor cu HSV, dar s-a demonstrat o ușoară superioritate a famciclovirului și valaciclovirului în tratamentul infecțiilor cu VZV.

Aciclovirul este inactiv ca atare, fiind activat secvențial de către enzimele virale și apoi de către enzimele celulei-gazdă. Are biodisponibilitate orală mică (15-20%), care nu este afectată de alimente. Se distribuie în toate țesuturile și lichidele din organism, inclusiv în salivă.

Se administrează local, sub formă de cremă (concentrații 3-5%), pe cale internă, în doze variabile între 1 și 4 grame/zi, timp de 5-10 zile, în funcție de severitatea și localizarea infecției, sau pe cale intravenoasă în formele severe de infecție sau la bolnavi imunodeprimați.

Aciclovirul diminuează intensitatea simptomelor și scurtează evoluția bolii la pacienții cu herpes labial, genital, cu zona zoster cutanată sau cu varicelă. Se poate utiliza și în administrare cronică (400 mg/zi) pe durate mai lungi de timp, între 6 și 12 luni, pentru prevenirea recurențelor, în special a celor de herpes genital, cu scăderea ratei de transmisie sexuală.

Ca reacții adverse, aciclovirul poate determina rareori grețuri, vărsături, diaree sau cefalee. Injectat intravenos, poate determina toxicitate renală sau neurologică. În aplicare locală, poate produce iritație și prurit la locul administrării.

Valaciclovirul este un precursor al aciclovirului care, după administrare orală, este rapid transformat în aciclovir printr-un proces de hidroliză enzimatică la nivel hepatic și intestinal. Rezultă astfel niveluri plasmatice de 3-5 ori mai mari decât cele obținute cu aceleași doze orale de aciclovir.

Valaciclovirul este utilizat doar pe cale orală în tratamentul herpesului simplex: primul episod – 1g/zi timp de 5-10 zile; recidivă – 1g/zi timp de 3-5 zile; prevenirea recidivelor, în special de herpes genital – 500 mg/zi timp de 6-12 luni. Mai este indicat în puls-terapie, pentru suprimarea herpesului oro-labial, în doze de 2 g, de două ori pe zi, timp de o zi. De asemenea, valaciclovirul este indicat pentru tratamentul herpesului zoster și a varicelei în doze de 3 g/zi (în trei prize) timp de șapte zile.

Famciclovirul și **penciclovirul**, metabolitul activ al famciclovirului, sunt analogi guanozinici, care acționează ca și aciclovirul, prin inhibarea ADN-polimerazei virale, cu blocarea sintezei de ADN viral. Sunt activi pe HSV-1, HSV-2, VZV, EBV și HBV (virusul hepatitic B). Famciclovirul se administrează pe cale orală, iar penciclovirul pe cale locală (crema 1%). Au indicații și eficacitate similare cu ale aciclovirului

Scanned with OKEN Scanner

în diferite infecții herpetice sau în zona zoster, iar penciclovir sub formă de cremă reduce durata de evoluție a herpesului labial sau genital.

Una dintre condițiile esențiale ale eficacității terapiei antiherpetice, locale sau sistemice, este instituirea sa cât mai precoce, de la primele semne de afectare cutanată sau mucoasă.

Idoxuridina (Dendrid) și **trifluridina** sunt nucleozide pirimidinice, care inhibă sinteza de ADN viral prin încorporarea în structura acestuia. Deoarece se încorporează și în ADN-ul celulei-gazdă, aceste substanțe sunt toxice în administrare sistemică. Se utilizează exclusiv local în concentrații de 0,5-1% în tratamentul keratoconjunctivitelor herpetice și al herpesului cutaneo-mucos, în special al cazurilor rezistente la aciclovir. Pot determina iritație locală cu prurit, uscăciunea gurii sau inflamația mucoasei oro-faringiene.

Foscarnetul inhibă ADN-polimeraza virusurilor herpetice, a virusului varicelo-zosterian și a virusului citomegalic, dar și revers-transcriptaza virusului HIV. Se administrează pe cale intravenoasă în infecții herpetice sau varicelo-zosteriene rezistente la aciclovir, precum și local, în corpul vitros, în tratamentul retinitei provocate de CMV, mai ales la bolnavii de SIDA.

14.3.2. Agenții activi în infecțiile cu virusul citomegalic (CMV)

Infecțiile cu virusul citomegalic apar mai ales la pacienții imunodeprimați și se datorează reactivării unor infecții latente. Se caracterizează prin leziuni de organ, cum ar fi retinite, esofagite, colite, pneumonii etc. Cele mai utilizate antivirale sunt **ganciclovir**, care este administrat pe cale intravenoasă și **valganciclovir**, un precursor al ganciclovirului, care are o biodisponibilitate mult mai bună după administrare orală. Ganciclovirul este un analog guanozinic, care este activat de către fosfotransferaza virală și ulterior inhibă ADN-polimeraza virală, cu blocarea elongării ADN-ului viral. Sunt indicate în special în tratamentul infecțiilor cu CMV la pacienții imunodeprimați, respectiv cei cu SIDA sau transplantați. Ganciclovirul se poate administra și sub formă de implante intraoculare în retinita provocată de CMV.

14.4. Chimioterapicele active in amebiază, tricomoniază și giardioză

Dr. Oana Andreia Coman

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză derivat de 5–nitroimidazol; este activ față de *Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis* și *Giardia intestinalis*. Are și acțiune **bactericidă** față de unii bacili Gram-negativi (*Bacteroides, Helicobacter*), față de coci Gram-pozitivi anaerobi (*Peptostreptococcus*) și față de majoritatea clostridiilor (inclusiv *C. difficile*).

Scanned with OKEN Scanner

Metronidazolul este **activat intracelular** printr-un proces de reducere a grupării sale nitro sub acțiunea enzimelor proprii microorganismelor patogene anaerobe (protozoare, bacterii). Se formează compuși intermediari care acționează bactericid prin **afectarea ADN-ului, a proteinelor** și **membranelor celulare** ale microorganismelor patogene.

Metronidazolul se absoarbe bine după **administrare** orală și se distribuie bine în țesuturi, inclusiv în LCR, creier și abcese. Are un timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) relativ scurt de 7,5 ore.

Este principalul chimioterapic activ în dizenteria amebiană acută, înlăturând atât paraziții intestinali, cât și pe cei din focarele extraintestinale. În trichomonaza vaginală, este folosit atât pe cale sistemică, în doză unică (2 g) sau în doze de 250 mg, de trei ori pe zi, timp de 3-7 zile, dar și intravaginal. În giardioză, tratamentul oral durează de obicei trei zile. Este de asemenea de primă alegere în infecțiile cu anaerobi de la nivel abdominal sau ale sistemului nervos central, în asociere cu aminoglicozide (gentamicina) sau beta-lactamine (ampicilina, amoxicilina). Este eficace în diareea produsă de *Clostridum difficile* și în infecțiile cu *Helicobacter pylori*, la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal.

Metronidazolul **provoacă relativ frecvent tulburări digestive** (anorexie, greață, gust metalic neplăcut). Administrarea sa în timpul meselor poate scădea riscul reacțiilor adverse digestive. În doze mari, poate determina tulburări neurologice de natură toxică (nevrită periferică, vertij, ataxie, crize epileptice). Poate colora urina în roșu-brun. Este contraindicat consumul de băuturi alcoolice pe durata tratamentului cu metronidazol, deoarece pot apărea reacții de tip disulfiram (flush, grețuri, vărsături, amețeli, tahiaritmii). Din cauza unor posibile efecte teratogene, nu este indicată administrarea sa în timpul sarcinii.

În ***medicina dentară***, metronidazolul este foarte eficient în infecțiile cu germeni Gram-negativi anaerobi, care sunt responsabili de multe dintre infecțiile acute orofaciale, periodontite cronice sau gingivite acute ulcerative și necrozante. În tratamentul acestor infecții, se poate asocia cu un antibiotic beta-lactamic (amoxicilină plus/minus acid clavulanic). Se concentrează în lichidul crevicular, realizând concentrații superioare celor serice, motiv pentru care posedă efecte bactericide asupra microorganismelor de la nivelul plăcii dentare. Se poate administra atât oral, pe perioade scurte de timp (aprox. o săptămână), cât și local, sub formă de gel aplicat subgingival. Deoarece eficacitatea sa depinde de concentrația de la locul de acțiune și mai puțin de durata tratamentului, nu este indicat în tratamentul cronic, de lungă durată, al periodontitei cronice.

Tinidazolul, ornidazolul, seconidazolul și **nimorazolul** sunt derivați de nitroimidazol cu proprietăți asemănătoare cu metronidazolul, dar cu un $T_{1/2}$ mai lung, de 12-14 ore și cu un profil de siguranță superior.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

15. CHIMIOTERAPICELE ANTICANCEROASE ȘI IMUNODEPRESIVELE

Dr. Liliana Stanciu

15.1. Chimioterapicele anticanceroase

Chimioterapicele anticanceroase – numite și citostatice, agenți oncostatici, medicamente antineoplazice, citotoxice, medicamente sau agenți antitumorali – sunt **substanțe medicamentoase utilizate în tratamentul diferitelor forme de neoplasm**.

Citostaticele sunt prescrise și administrate exclusiv de specialiști oncologi, dar ***stomatologul*** este de multe ori pus în situația de a trata pacienți care au primit sau primesc citostatice. În acest context, trebuie să recunoască, să trateze și adesea să contribuie la prevenirea consecințelor orale (reacțiilor adverse) determinate de utilizarea citostaticelor.

Malignitatea constă în creșterea necontrolată a țesuturilor, ca urmare a dezechilibrului dintre diviziunea celulară și apoptoză (moartea celulară programată). Celulele maligne provin din celule normale care au suferit modificări genetice în care sunt implicate **oncogenele**. Acestea sunt gene normale care intervin în proliferarea și diferențierea celulelor. Sub influența unor factori mutageni (ultraviolete, unele virusuri), se produce alterarea oncogenelor sau amplificarea funcției acestora, cu apariția procesului de carcinogeneză. Afectarea enzimelor reparatorii ale ADN, cu consecințe asupra ciclului celular, este de asemenea asociată cu malignitatea.

Efectul chimioterapicelor anticanceroase, numit și **efect citostatic**, constă în oprirea înmulțirii aberante a celulelor neoplazice, urmată de distrugerea acestora, cu micșorarea consecutivă a volumului tumorii, ameliorarea stării bolnavului, prelungirea duratei de supraviețuire și uneori chiar vindecare. Efectul citostatic se realizează ca urmare a **intervenției chimioterapicelor anticanceroase asupra biochimismului celular**. Celula neoplazică este o celulă care aparține organismului uman, dar are anumite particularități histomorfologice și biochimice: nucleol mai mare, număr mai mare de cromozomi, aberații ale ADN-ului, îmbolnăviri ale

mitocondriilor și diviziune celulară foarte rapidă cu parcurgerea mai rapidă a ciclului celular.

Raportat la ciclul celular, citostaticele sunt de două tipuri: **citostatice cu specificitate de fază** și **citostatice fără specificitate de fază** (dependente de ciclu).

Citostaticele cu specificitate de fază se caracterizează prin faptul că afectează una dintre fazele ciclului celular și sunt reprezentate prin **antimetaboliți** (acționează în faza S) și **toxice ale fusului** (acționează în faza M).

Citostaticele fără specificitate de fază (dependente de ciclu) afectează ADN-ul preformat, efectul fiind prezent pe toată durata ciclului celular. Sunt reprezentate de **agenți alchilanți** și **unele antibiotice anticanceroase** (**doxorubicina, daunorubicina, dactinomicina**). Administrarea acestor citostatice se face intermitent, în doze mari, iar eficacitatea lor este evidentă pentru tumorile cu proliferare redusă.

Proliferarea celulelor într-o tumoră este întâmplătoare și nesincronizată. **Asocierea citostaticelor** cu mecanisme de acțiune diferite, administrate într-o anumită secvență, poate determina **sincronizarea ciclului celular al celulelor tumorale** și potențarea efectului citotoxic. Capacitatea de proliferare tumorală poate fi cuantificată prin **timpul de dublare a masei tumorale**. Inițial, timpul de dublare a masei tumorale este mic, iar multiplicarea este foarte rapidă. Pe măsură ce tumora crește, timpul de dublare se mărește, deoarece în tumorile de dimensiuni mari se multiplică numai celulele de la periferie. Astfel, se explică de ce tumorile mai mici răspund mai bine la tratament citostatic, tumorile embrionare (caracterizate prin multiplicare rapidă) sunt mai sensibile, tumorile solide (de colon, de stomac, unele cancere pulmonare) răspund mai puțin la tratament cu citostatice, iar tumorile voluminoase nu pot fi tratate numai chimioterapic, necesitând tratament chirurgical. Distrugerea celulelor neoplazice de către citostatice se face **după o cinetică de ordinul I**, conform căreia proporția de celule distruse în unitatea de timp rămâne constantă indiferent de numărul total al celulelor neoplazice din organism. Acest lucru explică de ce eradicarea tumorală numai prin tratament citostatic este dificilă.

Pentru **tumorile sensibile la citostatice**, tratamentul are în vedere **următoarele obiective**:

- **inducerea remisiunii** constând în distrugerea unui număr cât mai mare de celule, practic de la 10^{12} sau 10^{11} celule la 10^9 celule. Scăderea numărului de celule realizează atât reducerea masei tumorale, cât și creșterea proliferării celulelor restante, ceea ce duce la mărirea sensibilității tumorii la citostatice.
- **consolidarea remisiunii** care presupune scăderea numărului de celule de la 10^9 la 10^6. Remisiunea trebuie privită însă ca un fenomen clinic și nu ca un fenomen de biologie celulară, fiind posibile recurențe precoce sau tardive.
- **tratamentul de întreținere** care vizează reducerea numărului de celule tumorale la zero. Acest obiectiv se poate realiza doar cu participarea sistemelor imune de tip celular și umoral din organism și înseamnă de fapt **realizarea vindecării**.

Tratamentul anticanceros este un **tratament complex** ce presupune cel mai adesea asocierea tratamentului chirurgical cu radioterapia și tratamentul citostatic, la care se adaugă eventual terapia hormonală. Frecvent, este necesar și tratament simptomatic cu analgezice, antibiotice și preparate din sânge. Se pot adăuga factori biologici cu rol protector față de unele reacții adverse ale citostaticelor.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acțiune al citostaticelor constă în principal în:

- **alterarea ADN-ului preformat** – în cazul agenților alchilanți, compușilor care conțin platină, bleomicinei;
- **inhibarea sintezei și integrității ADN-ului** – în cazul antimetaboliților și inhibitorilor de topoizomerază. Antimetaboliții (metotrexat, 5-fluorouracil, doxorubicină) au structură asemănătoare folaților, purinelor sau pirimidinelor și interferează cu sinteza de ADN, ARN sau proteine, cu inhibarea creșterii celulare și producerea apoptozei. Inhibitorii topoizomerazei acționează indirect asupra ADN-ului preformat.
- **inhibarea funcțiilor microtubulilor**, constând în alterarea proteinelor fusului de diviziune celulară, cu împiedicarea consecutivă a mitozei – pentru toxicele fusului de diviziune;
- **acțiune asupra unor elemente** (biochimice sau fiziologice) **care diferențiază celula canceroasă de celulele organismului**, ceea ce le conferă spectru limitat, dar eficacitate mare și reacții adverse mai limitate – în cazul **citostaticelor cu specificitate mare de acțiune.**
- **efecte de tip hormonal** constând în inhibarea creșterii celulelor tumorale hormonodependente – în cazul hormonilor, antagoniștilor sau agoniștilor unor receptori hormonali. (Tabelul 15.1.)

Tabelul 15.1. Chimioterapice anticanceroase – mecanism de acțiune

Mecanism de acțiune	Chimioterapice anticanceroase	
Chimioterapice care *alterează ADN-ul*	Agenți alchilanți	**Azotiperite**
		Clormetină
		Ciclofosfamidă (Endoxan)
		Isofosfamidă
		Clorambucil (Leukeran)
		Melfalan
		Mecloretamină
		Estramustină
		Derivați de etilenimină
		Tio-tepa (Girostan)
		Altretamină
		Sulfon-oxizi
		Busulfan
		Derivați de nitrozouree
		Carmustină (BCNU)
		Lomustină (CCNU)
		Triazene
		Dacarbazină
	Procarbazină	
	Compuși organici de platină	Carboplatină Cisplatină Oxaliplatină

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acțiune	Chimioterapice anticanceroase	
Chimioterapice care *inhibă menținerea integrității ADN-ului*	**Antibiotice care afectează ADN-ul (agenți intercalanți)**	**Antracicline** (Dactinomicină, Daunorubicină, Doxorubicină, Epirubicină, Idarubicină, Mitoxantronă) Bleomicină Mitomicină
	Inhibitori ai topoizomerazei I	Topotecan Irinotecan (SN-38)
	Inhibitori ai topoizomerazei II	**Derivați de podofilotoxină** Etopozidă Tenipozidă
Chimioterapice care *inhibă sinteza ADN-ului*	**Analogi ai bazelor purinice**	Mercaptopurină Tioguanină Azatioprină Pentostatină
	Analogi ai bazelor pirimidinice	5-Fluorouracil Capecitabină (Xeloda) Citarabină Gemcitabină
	Substanțe care influențează metabolismul acidului folic	Metotrexat Pemetrexed (Alimta) Pralatrexat
	Inhibitori ai dezoxiribonucleazei	Hidroxiuree (hidroxicarbamidă)
Chimioterapice care *inhibă funcțiile microtubulilor (toxicele fusului de diviziune)*	**Alcaloizi din Vinca** (inhibă polimerizarea microtubulilor)	Vinblastină Vincristină
	Taxani (inhibă depolimerizarea microtubulilor)	Paclitaxel Docetaxel Cabazitaxel Ixabepilonă Eribulină Estramustină
Citostatice cu mare specificitate de acțiune	L- Asparaginază	
	Acid retinoic	
	Trioxid de arsen	
	Streptozocină	
	Mitotan	
	Talidomidă	
	Lenalidomidă	
	Pomalidomidă	
	Inhibitorii de tirozin-kinaze	Imatinib (Glivec)
		Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib
		Ponatinib
		Erlotinib (Tarceva)
		Afatinib
		Osimertinib (Tagrisso)

Scanned with OKEN Scanner

Mecanism de acțiune	Chimioterapice anticanceroase	
Citostatice cu mare specificitate de acțiune (continuare)	*Inhibitorii factorilor de creștere- împotriva EGFR*	Cetuximab
		Panitumumab
		Necitumumab
	Inhibitori ai factorilor de creștere endoteliali vasculari (VEGF)	Bevacizumab (Avastin) - anticorp monoclonal –
		Ziv-aflibercept
		Ramucirumab
		Sorafenib
		Sunitinib
		Pazopanib
	Alți anticorpi monoclonali	Rituximab (Mabthera)
		Ibritumomab (marcat radioactiv cu Indiu)
		Trastuzumab (Herceptin)
Substanțe cu *efect de tip hormonal*	Antiestrogeni	Tamoxifen Fulvestrant
	Inhibitori selectivi ai aromatazei	Anastrozol Letrozol
	Progestative	Medroxiprogesteron
	Blocanți steroidieni	Aminoglutetimidă Abirateronă
	Estrogeni	Dietilstilbestrol
	Androgeni	Fluoximesteron
	Antiandrogeni	Flutamidă Bicalutamidă Nilutamidă
	Analogi ai GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*)	Leuprorelină Goserelină
	Glucocorticoizi	Prednison Metilprednisolon Dexametazonă

Comportarea **farmacocinetică** poate influența potențialul terapeutic al citostaticelor, deoarece eficacitatea tratamentului depinde atât de timpul de expunere la citostatice, cât și de concentrația acestora la locul de acțiune. Biodisponibilitatea este uneori redusă pentru citostaticele administrate oral (ex. **mercaptopurina**). **Administrarea citostaticelor** (funcție de biodisponibilitatea lor) se poate face: pe cale orală; injectabil intravenos pentru cele cu biodisponibilitate orală scăzută; intrarahidian, intrapleural sau intraperitoneal (dacă este cazul). Administrarea direct intratumoral sau în artera care irigă tumora (pentru tumori din sfera buco-maxilo-facială sau pentru tumori mamare) este uneori avantajoasă. Difuziunea citostaticelor este de asemenea importantă pentru eficacitatea lor. Difuziunea scăzută în lichidul pleural, lichidul de ascită și

Scanned with OKEN Scanner

lichidul cefalorahidian justifică necesitatea injectării directe a citostaticelor la nivelul respectiv. Metabolizarea constă, pentru majoritatea citostaticelor, în **bioinactivarea** acestora. Pentru unele citostatice (**ciclofosfamidă, analogi metabolici**) se produce însă un proces de **bioactivare**, constând în transformarea acestora într-un metabolit activ. Epurarea se face fie prin metabolizare hepatică, fie prin eliminare renală în formă activă, ceea ce implică cunoașterea funcției hepatice și a celei renale la bolnavii tratați cu citostatice.

Eficacitatea terapeutică poate fi limitată prin apariția **rezistenței celulare la acțiunea citotoxică**. Aceasta poate fi primară sau secundară tratamentului cu citostatice. Rezistența secundară se poate instala prin mecanisme farmacocinetice (constând în scăderea difuziunii citostaticului către celula neoplazică, datorită inhibării mecanismului transportor, împiedicarea activării medicamentului ca urmare a apariției unui deficit enzimatic, inactivarea medicamentului în țesuturi), mecanisme farmacodinamice (pentru citostaticele care interferează cu sisteme enzimatice celulare, antimetaboliți, agenți alchilanți) sau prin modificarea caracteristicilor proliferative ale celulelor neoplazice. Monoterapia citostatică poate duce la instalarea rezistenței și la alte citostatice, fenomen cunoscut sub numele de **multirezistență**.

Reacțiile adverse sunt consecința mecanismului de acțiune. Citostaticele nu afectează selectiv celulele neoplazice, ci **produc leziuni excesive și asupra celulelor normale din organism**, în special asupra celor cu capacitate mare de proliferare. Aceste leziuni explică o bună parte din reacțiile adverse produse de chimioterapicele antineoplazice.

Pot fi astfel afectate:

- **măduva hematogenă**, cu apariția **efectului supresiv medular**, manifestat prin **leucopenie, trombocitopenie și mai rar anemie**. Aceste modificări pot fi însă reversibile, deoarece există posibilitatea refacerii măduvei hematogene, întrucât 15% dintre celulele sale sunt în faza G_0 (în afara ciclului celular), deci neinfluențate de citostatice. Administrarea intermitentă a citostaticelor este din acest punct de vedere avantajoasă. Controlul hematologic periodic este obligatoriu, iar la nevoie se pot administra factori de creștere hematopoietici.
- **mucoasa gastrointestinală**, determinând **gastrită, ulcer gastric, ulcerații gastrointestinale, diaree, hemoragii digestive, mucozită la nivelul mucoasei gastrice și intestinale** ce duce la disconfort semnificativ (crampe, durere abdominală), diaree, ulcerații și perturbarea absorbției digestive;
- **foliculii piloși**, cu apariția **alopeciei**;
- **gonadele**, cu apariția **sterilității** și a **mutațiilor genetice**;
- **celulele embrionare**, putând determina **avort** sau **malformații**;
- **genomul celular** – provocând **mutații genetice**, unele dintre ele fiind probabil responsabile de apariția unor noi tumori (proprietăți oncogene).

Deprimarea imună și leucopenia, induse de tratamentul cu citostatice, pot favoriza **apariția infecțiilor**. Diagnosticul acestora este adesea dificil, deoarece evoluează fără febră și fără neutrofilie, iar evoluția poate fi severă.

Citostaticele produc distrugerea unui număr mare de celule (în special neoplazice, posibil și normale), ceea ce determină de regulă **creșterea valorilor acidului**

Scanned with OKEN Scanner

uric. Consecutiv, se impune asocierea unui tratament uricozuric, de regulă cu **alopurinol (Milurit)**.

Aproape toate citostaticele (cu excepția **vincristinei** și **bleomicinei**) provoacă **greață și/sau vărsături** deosebit de severe. Greața și vărsăturile sunt determinate de afectarea mucoasei gastrice, la care se adaugă toxicitatea nervos-centrală a chimioterapicelor. Vărsăturile afectează calitatea vieții pacientului și scad aportul nutrițional oral. În plus, pot determina consecințe orale negative, constând în scăderea semnificativă a pH-ul țesuturilor orale după vărsătură, iar dacă există deja mucozită, expunerea mucoasei orale compromise la vărsătura acidă poate deteriora suplimentar țesuturile. Greața și vărsăturile induse de citostatice trebuie combătute pentru a evita limitarea utilizării citostaticelor. Este eficace administrarea de antivomitive din categoria antagoniștilor receptorilor serotoninergici (**ondansetron, granisetron**). Sunt posibile și fenomene de condiționare, astfel încât chiar drumul spre spital (locul unde se administrează chimioterapia) să determine greață și vărsături sau în cazul unor pacienți să apară aversiune la înghițirea propriei salive, la spălarea dinților sau la purtarea aparatelor dentare detașabile. În astfel de cazuri, este necesară o strategie de decondiționare.

Unele citostatice pot provoca **reacții adverse specifice**, ca în cazul **ciclofosfamidei**, care poate determina **cistită hemoragică** prin acțiunea iritativă a metaboliților care se elimină urinar. Pentru prevenirea acesteia, se recomandă ingestia unor cantități mari de lichide.

Citostaticele mai pot provoca **reacții de tip toxic cu apariție tardivă**, constând în afectarea miocardului, ficatului, rinichiului și sistemului nervos central. Adesea, bolnavii tratați cu citostatice fac **reacții adverse multiple și severe** care realizează o suferință a întregului organism, cunoscută sub numele de **„boală citostatică"**.

Tabelul 15.2. Reacții adverse ale citostaticelor

Supresie medulară	Leucopenie Trombocitopenie Anemie Favorizarea infecțiilor Creșterea incidenței „malignității secundare"
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături Diaree Mucozită gastrică sau/și intestinală
Manifestări cutanate	Manifestări eritematoase Erupție maculo-papuloasă Dermatită exfoliativă Sindrom Stevens-Johnson Alopecie Hiperpigmentare Fotosensibilitate

Scanned with OKEN Scanner

Efecte neurotoxice	Durere Neuropatie periferică Convulsii
Toxicitate cardiacă	Cardiomiopatie ireversibilă
Toxicitate pulmonară	
Hepatotoxicitate	
Toxicitate renală	
Inhibarea ovulației; amenoree; inhibarea spermatogenezei	
Hiperuricemie	
Manifestări orale	Xerostomie Mucozită orală Infecții bucale (bacteriene, micotice, virale) Manifestări hemoragice orale Neurotoxicitate Alte reacții adverse de tip neurologic – durere, neuropatie Nutriție inadecvată
Alterări ale creșterii și dezvoltării dentare și scheletice	
Osteonecroza maxilarelor	

Reacțiile adverse la nivelul cavității bucale

Reacțiile adverse la nivelul cavității bucale sunt frecvente (apar la cca. 40% dintre bolnavii tratați cu citostatice) datorită faptului că celulele din mucoasa bucală au un turnover rapid. Sunt semnificative ***manifestările orale*** (mucozita, infecțiile fungice, infecțiile virale, manifestările hemoragice, xerostomia), ***complicațiile neurologice*** – neurotoxicitate, durere și neuropatie, ***osteonecroza maxilarelor, manifestările hemoragice orale*** (Tabelul 15.2).

Mucozita orală

Mucozita este cea mai comună complicație orală, întâlnindu-se la aproximativ 40% dintre pacienții cu chimioterapie și la 80-90% dintre cei care asociază radioterapie sau primesc chimioterapie cu doze mari înainte de transplantul de celule stem hematopoietice. Termenii de **mucozită orală** și **stomatită** au fost folosiți alternativ în trecut, dar ei nu reprezintă procese identice. **Stomatita** este un termen mai general și se referă la orice inflamație a țesuturilor orale, indiferent de cauză (inclusiv inflamația determinată de infecții și tulburări autoimune). Termenul de **mucozită orală** este atribuit inflamației și ulcerării mucoasei bucale cauzate de agenți chimioterapici sau de radioterapie. Totodată, este un termen utilizat și pentru a menționa toxicitatea directă a medicației antineoplazice pe țesuturile bucale. **Mucozita orală** se caracterizează prin leziuni foarte dureroase, cu aspect de ulcerații largi ale epiteliului oral, inclusiv la nivelul limbii și faringelui. Se poate manifesta de la eritem până la ulcerații, posibil chiar cu false membrane. Apare la început în țesutul nekeratinizat, respectiv la nivelul mucoasei bucale și labiale sau pe fața ventro-laterală a limbii. Poate fi foarte dureroasă și poate afecta semnificativ aportul nutrițional,

Scanned with OKEN Scanner

igiena orală și calitatea vieții. În 90% dintre cazuri, se remite în 2-3 săptămâni după încetarea administrării citostaticelor. Evoluția poate fi nefavorabilă la pacienții cu susceptibilitate de infecții sistemice prin odontopatie, parodontopatie sau floră bucală abundentă.

Managementul mucozitei vizează îndeosebi calmarea durerii prin diferite strategii, inclusiv anestezice topice, agenți de acoperire a mucoasei și antialgice sistemice. O abordare obișnuită pentru gestionarea mucozitei orale este utilizarea unor preparate locale care includ anestezice topice, agenți de acoperire și antifungice, iar dacă tratamentul topic nu este suficient, sunt necesare analgezice sistemice din categoria analgezicelor opioide.

Prevenirea mucozitei este foarte importantă și implică o bună *îngrijire orală*. În acest sens, se recomandă periaj dentar cu periuță de dinți moale și clătiri bucale cu soluții saline sau soluții de bicarbonat de sodiu. Au fost studiați agenți care ar putea fi utilizați pentru prevenirea mucozitei sau pentru reducerea severității acesteia – agenți antiinflamatori, agenți antibacterieni, agenți de acoperire, unii factori de creștere, inclusiv crioterapia. Crioterapia presupune aplicarea unor bucățele de gheață în cavitatea bucală, cu cinci minute înainte de începerea administrării citostaticului, pe o durată de 30 minute; se recomandă în cazul 5-fluoro-uracilului administrat în bolus.

Dintre citostatice, produc frecvent mucozită bleomicina, doxorubicina, epirubicina, cisplatina, vinblastina, fluorouracilul, metotrexatul și taxanii.

Disfuncția glandelor salivare

Saliva are un rol important în menținerea sănătății bucale. Observațiile clinice susțin faptul că modificările secreției salivare asociate tratamentului cu citostatice sunt în general reversibile, spre deosebire de modificările observate după expunerea glandelor salivare la radioterapie. La astfel de pacienți, trebuie știut dacă primesc concomitent medicamente care pot modifica secreția salivară – de exemplu, anticolinergice, antiemetice sau antidepresive triciclice – și trebuie avut în vedere că uscăciunea bucală poate fi determinată sau agravată și de respirația orală (respirație pe gură), de administrarea de oxigen sau de deshidratare.

În caz de apariție a uscăciunii gurii (xerostomie), se recomandă una dintre următoarele măsuri: consumul unor cantități mici de lichide, din 10 în 10 minute, pe parcursul întregii zile; să se efectueze clătiri bucale cu soluție salină (menține umiditatea mucoasei bucale și stimulează pe termen scurt funcția glandelor salivare); să se țină în gură bucățele de gheață (efect reconfortant); la nevoie, se pot utiliza **salive artificiale (Moi-ster, Xerolube, Orex)**. Pentru stimularea secreției salivare, se pot utiliza gume de mestecat sau bomboane fără zahăr sau se pot administra substanțe colinergice – **cevimelină, pilocarpină. Cevimelina** și **pilocarpina** stimulează direct glandele salivare, fiind utile pentru tratamentul xerostomiei în cazuri în care există țesut funcțional al glandei salivare. **Xerostomia** apare îndeosebi după tratament cu 5-fluorouracil sau metotrexat. Alterarea fluxului salivar este la rândul său factor predispozant important pentru candidoza orală, pentru reducerea amilazei salivare și creșterea riscului de infecție cu bacterii oportuniste. Uscăciunea poate interesa și buzele, care vor avea aspect uscat sau crăpat. În astfel

Scanned with OKEN Scanner

de cazuri, trebuie să se aplice la nivelul buzelor preparate pe bază de lanolină și agenți de hidratare neparfumați.

Neurotoxicitatea

A fost observată neurotoxicitate directă după tratament cu anumite medicamente chimioterapice (cel mai frecvent după tratament cu vincristină, vinblastină și paclitaxel). Această neurotoxicitate constă *în durere mandibulară sau maxilară intensă care poate imita durerea dentară*. Neurotoxicitatea este considerată, în general, o complicație care limitează doza pentru aceste medicamente, iar diagnosticul prompt este important. Examinarea dentară este necesară pentru a exclude durerea de cauză pulpară sau parodontală. Acest tip de manifestare neurotoxică poate fi tranzitorie și dispare în general la scurt timp după reducerea dozei sau după terminarea chimioterapiei. Pentru combaterea durerii, pot fi utilizate analgezice care conțin opioide. *Hipersensibilitatea termică a dinților* este raportată ocazional de pacienți după chimioterapie. Simptomele se rezolvă de obicei spontan într-un interval de câteva săptămâni sau luni de la întreruperea chimioterapiei. Pot fi utile periaje cu fluoruri topice, paste de dinți desensibilizante și lacuri de dentină. *Modificarea gustului* este o problemă neurosenzorială care poate fi asociată cu administrarea citostaticelor. Se produce ca urmare a afectării receptorilor pentru gust (sunt celule derivate din neuroepiteliu, cu un turnover de 10 zile, care în general se regenerează dacă nu sunt lezate ireversibil), dar este posibilă și deteriorarea celulelor receptorului olfactiv. Aberațiile în percepția gustului pot varia de la *hipergeuzie* (creșterea intensității gustului) la *hipogeuzie* (scăderea intensității gustului) și *disgeuzie* (modificarea gustului alimentelor – percepe gust metalic sau gust de medicament). Unii pacienți resimt manifestări variate – hipergeuzie pentru unele gusturi și disgeuzie pentru altele. Pacienții care primesc chimioterapie intravenos pot relata ocazional un gust prost pe durata injectării citostaticului. *Tulburările articulației temporomandibulare și durerile miofasciale* se pot manifesta ca durere facială, cefalee, disfuncție articulară temporomandibulară și ocazional durere de ureche sau gât. Problemele miofasciale sunt determinate în general de ***bruxism*** (presupune scrâșnirea dinților sau chiar încleștarea dinților în mod inconștient, obicei care determină deteriorarea dinților). ***Bruxismul*** poate să apară ca răspuns la stres, ca urmare a somnului inadecvat sau ocazional ca toxicitate nervos centrală a unor medicamente. Se indică administrarea de miorelaxante sau anxiolitice pe termen scurt, la care se adaugă terapie fizică (aplicații de căldură umedă, masaj). Pentru pacienții cu tendință la bruxism care prezintă durere la trezire, se pot utiliza „atele ocluzale" în timpul somnului.

Alte reacții adverse de tip neurologic

Durerea orodentară de alte cauze decât neurotoxicitatea poate fi durere secundară mucozitei, xerostomiei sau infecțiilor sau se poate datora exacerbării diverselor afecțiuni stomatologice – afecțiuni parodontale, carii, infecții de tip pericoronarită, abces periapical sau parodontal. Pentru dureri la nivelul cavității bucale, se poate efectua clătirea cavității bucale înaintea fiecărei mese cu o soluție de **difenhidramină (Benadryl)** – substanță cu efect anestezic local și antihistaminic.

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia se caracterizează prin durere sau parestezii. Apare mai frecvent după vinblastină, vincristină și etopozid, dar poate fi determinată și de alte citostatice (altretamină, carboplatin, cisplatină, docetaxel, oxaliplatin, paclitaxel, procarbazină etc.).

Alterările creșterii și dezvoltării dentare și scheletice sunt de luat în discuție în cazul neoplaziilor la copii. Problemele produse de chimioterapie asupra dinților în curs de dezvoltare sunt reprezentate de dentină hipoplastică, smalț hipoplastic, rădăcini scurte și conice, dinți de tip taurodontic (volum excesiv al camerei pulpare, cu extindere adâncă în regiunea radiculară), microdonție, formare incompletă a smaltului și agenezie completă a dinților. Sunt posibile modificări ale modelelor de erupție, modificări ale alveolelor, modificări ale creșterii și dezvoltării oaselor mandibulare și maxilare (cu implicații ortodontice și estetice). Asocierea radioterapiei (de exemplu – iradierea craniană pentru leucemie) crește semnificativ riscul de deteriorare a dinților în curs de dezvoltare.

Osteonecroza de mandibulă și/sau maxilar legată de terapia cu bifosfonați

Osteonecroza maxilarului este o complicație orală care apare la pacienții ce primesc tratament cu bifosfonați sau cu inhibitor RANKL (**denosumab**). Deși această complicație a fost raportată și la pacienții care au primit agenți antiresorbtivi pentru osteoporoză, riscul este semnificativ mai mare la pacienții cu neoplazii avansate (neoplazii cu metastaze osoase) care primesc bifosfonați. Complicația se manifestă prin apariția unei zone de os denudat (expus) la nivelul mandibulei sau maxilarului pe o durată de cel puțin opt săptămâni, însoțită uneori de infecție, durere și tumefacție. Riscul pentru osteonecroza maxilarului pare a fi legat de asocierea următorilor factori: potența antiresorbtivă a bifosfonatului administrat; doza de medicament antiresorbtiv și durata administrării; apariția unor situații care necesită vindecarea sau remodelarea osului. Riscul de osteonecroză a maxilarului crește în cazul extracțiilor dentare efectuate la pacienți în tratament cu bifosfonați în doze oncologice. Se recomandă ca astfel de pacienți să efectueze în prealabil consult stomatologic și să se evite intervențiile dento-alveolare pe durata tratamentului. Pentru prevenirea osteonecrozei de maxilar, sunt importante: igiena orală corectă (reduce cariile dentare și bolile parodontale), eliminarea obiceiurilor care pot crește afecțiunile dentare (fumatul, consumul de alcool), control stomatologic de rutină.

Infecții orale

Riscul de infecție orală bacteriană crește pe măsură ce cresc gradul și durata imunosupresiei. Pe de altă parte, imunosupresia poate determina reducerea semnelor și simptomelor determinate de infecțiile orale (eritem, durere, tumefacție). Pe durata tratamentului antineoplazic, pot să apară *boli parodontale* și *infecții endodontice*. Neutropenia este principalul factor de risc care predispune la infecție bacteriană, riscul crescând semnificativ atunci când numărul neutrofilelor scade sub 500/mm^3. În astfel de situații, este indicată profilaxie cu antibiotice cu spectru larg. Trebuie menționat că, de-a lungul timpului, flora orală la pacienții cu cancer s-a modificat în sensul că include bacili gram-negativi de tipul *Pseudomonas*, *E. coli*,

Scanned with OKEN Scanner

Serratia și *Klebsiella* și că există risc crescut și pentru infecții streptococice și stafilococice. Dacă se asociază mucozită, aceasta reprezintă un element favorizant pentru producerea infecțiilor orale. Clătirea orală cu soluție topică de clorhexidină (0,12%) pare să fie utilă, deși este relativ controversată.

Infecțiile fungice apar dacă citostaticele au și acțiune mielosupresivă. Este frecventă infecția cu *Candida albicans*, dar sunt posibile și infecții cu alte specii de *Candida*. Infecțiile cu *Candida albicans* se pot propaga la esofag, plămân sau se pot transmite pe cale sangvină (majoritatea micozelor sistemice au ca punct de plecare cavitatea bucală). La pacienții imunocompromiși sunt însă posibile infecții orale grave produse de *Aspergillus, Mucor și Rhizopus*. Factorii care afectează colonizarea orală cu fungi sunt reprezentați de modificări ale florei bacteriene orale, scăderea fluxului salivar și imunosupresie (legată în special de neutropenie). Modificarea florei bacteriene orale la pacienții cu cancer induce o colonizare crescută cu *Candida*. Azolii sistemici (de exemplu, fluconazol, itraconazol) care sunt complet absorbiți în tractul gastro-intestinal și se secretă în salivă sunt considerați cel mai eficient mod de prevenire sau reducere a coloniilor fungice. Tratamentul infecțiilor sistemice cu *Candida* poate fi complicat în cazul fungilor rezistenți la azoli. **Amfotericina B** și **caspofungina** sunt antifungice sistemice necesare în tratamentul micozelor sistemice severe, în special la pacienții imunocompromiși.

Infecțiile virale sunt reprezentate de infecția cu *Herpes simplex* și infecția varicelo-zosteriană. Infecția herpetică poate să apară la 7-14 zile de la începerea chimioterapiei, este mai frecventă la imunodeprimați (inclusiv seropozitivi), iar gravitatea este proporțională cu gradul imunodepresiei. Infecția varicelo-zosteriană apare la câteva săptămâni după oprirea citostaticelor, în special la pacienții care au avut varicelă în copilărie, și se localizează frecvent în teritoriul trigeminal. Sunt posibile și infecții cu citomegalovirus și cu virusul Epstein-Barr. Majoritatea infecțiilor cu virusul Herpes simplex, virusul varicelo-zosterian și Epstein-Barr reprezintă reactivarea virusului latent, în timp ce infecțiile cu citomegalovirus pot reprezenta fie reactivarea virusului latent, fie o infecție nou dobândită. În cazul pacienților tratați cu citostatice în vederea transplantului de celule hematopoietice, sunt posibile leziuni orale produse de adenovirusuri, virusuri Coxsackie și herpesvirus uman.

Manifestările hemoragice orale sunt datorate îndeosebi trombocitopeniei induse de chimioterapice, fiind marcate în condiții de trombocitopenie severă (trombocite sub 20.000/mm^3). Pot avea însă și alte cauze – scăderea factorilor de coagulare în cazul apariției coagulării intravasculare diseminate sau al unor boli hepatice; infecții ale mucoasei bucale (inclusiv gingivită și parodontită); traumatisme locale diverse. Manifestările hemoragice orale se manifestă prin apariția spontană de peteșii ale mucoaselor sau prin sângerări gingivale sau submucoase, care pot evolua până la hematoame. În general, nu reprezintă o complicație debilitantă, dar poate alarma pacientul și aparținătorii. Uneori, se ameliorează după spălături bucale repetate. Adesea, sunt necesare măsuri terapeutice care implică: hemostază locală prin compresie cu un tampon umed sau înmuiat în soluție de trombină; aplicare de hemostatice locale de tip **colagen microfibrilar** sau de tip **„lipici de fibrină"**. Aplicarea locală de **adrenalină (epinefrină)** este mai puțin utilă (este posibil ca după o vasoconstricție inițială să apară vasodilatație paralitică). Transfuziile de trombocite nu sunt necesare, exceptând pacienții cu trombocitopenii severe sau

Scanned with OKEN Scanner

cu episoade repetate de sângerare semnificativă. **Aprotinina** și **acidul aminocaproic** pot fi utilizate ca medicație adjuvantă pentru a favoriza coagularea, mai ales atunci când transfuziile de trombocite sunt puțin eficiente.

Pentru **prevenirea și tratarea reacțiilor adverse la nivelul cavității bucale**, sunt necesare: consult stomatologic la începutul tratamentului cu citostatice și periodic pe durata acestui tratament, respectarea unor măsuri igienice de ordin local și general, eradicarea infecțiilor orale.

Măsurile igienice de ordin local și general presupun:

- împiedicarea formării plăcii dentare sau înlăturarea periodică a acesteia (previne îndeosebi durerile și hemoragiile gingivale);
- evitarea apelor de gură comerciale, care în general usucă țesuturile bucale și afectează echilibrul bacterian oral;
- evitarea consumului de cafea, ceai și preparate de cola, care usucă mucoasa bucală;
- se va folosi o perie de dinți moale, pentru a nu produce iritarea gingiilor și mucoaselor sau abraziune; periajul dentar se va face după fiecare masă, utilizând de preferință paste de dinți cu fluor sau cu bicarbonat de sodiu;
- pentru înlăturarea resturilor alimentare, se pot utiliza dispozitive speciale, cu „apă pulsatilă";
- clătirea cavității bucale după fiecare masă, fără a leza gingiile, preferabil cu o soluție călduță de bicarbonat de sodiu, realizând astfel controlul acidității orale și umidificarea țesuturilor (rol important în prevenirea hemoragiilor gingivale);
- pentru prevenirea deteriorării țesuturilor din cavitatea bucală, se recomandă clătirea cavității bucale cu apă călduță, la care se adaugă clorură de sodiu;
- la nivelul dinților, se pot face aplicații de gel-fluorurat pe o durată de cinci minute, o dată pe zi, după periajul dentar;
- regimul alimentar trebuie să fie echilibrat cu aport corespunzător de lichide.

Contraindicațiile citostaticelor sunt **absolute** și **relative. Contraindicațiile absolute** sunt reprezentate de: administrarea în timpul primelor trei luni de sarcină, stări septicemice, comă și stadii terminale ale bolii canceroase. Cele **relative** se referă la copii sub 3 ani; persoane vârstnice – la care de fapt tumora crește lent; metastaze cerebrale care nu pot fi tratate prin radioterapie; insuficiență renală; insuficiență hepatică; insuficiență cardiacă; depresie medulară. **Lipsa de cooperare limitează evident utilizarea medicației citostatice**, mai ales dacă este necesară o schemă terapeutică riguroasă.

15.1.1. Agenții alchilanți

Agenții alchilanți sunt compuși ce conțin în moleculă **grupări alchil** foarte avide de electroni, care realizează alchilarea grupărilor SH, NH_2 sau fosfat din structurile proteice. Grupările alchil se pot de asemenea lega de atomii de azot din structura bazelor azotate, de atomii de oxigen din guanină sau de grupările fosfat din structura ADN-ului.

Bioalchilarea ADN-ului se poate face prin legarea de un singur lanț ADN (se numește monoalchilare sau alchilare intracatenară) sau prin legarea de două lanțuri de acid nucleic, cu formare de punți intercatenare (se numește bialchilare). Formarea

Scanned with OKEN Scanner

punților covalente intercatenare nu va permite duplicarea ADN-ului și prin urmare nici diviziunea celulară. Monoalchilarea poate determina moartea celulelor asupra cărora a acționat agentul alchilant sau poate determina efecte mutagene sau cancerigene. Riscul de efecte mutagene și cancerigene este mai mare în cazul agenților alchilanți monofuncționali (care determină numai alchilări intracatenare) și mai scăzut pentru agenții alchilanți bifuncționali (prin formarea punților intercatenare, distrug celula înainte de se produce efecte de tip mutagen și cancerigen). Agenții alchilanți acționează numai asupra celulelor aflate în faza de diviziune, iar pentru leziunile provocate asupra celulelor din afara ciclului de diviziune (faza G_0) există posibilitatea reparării acestor leziuni prin mecanisme celulare ce repară erorile ADN-ului. Acțiunea agenților alchilanți depinde de viteza de multiplicare a celulelor. Ca urmare, acționează nu numai asupra celulelor neoplazice, ci și asupra unor celule cu viteză mare de multiplicare. Se produc astfel *reacții adverse* reprezentate de leucopenie, trombocitopenie, leziuni ale epiteliului digestiv (leziuni orale, intestinale), căderea părului (alopecie), azoospermie la bărbați și tulburări menstruale la femeie, efecte dismorfogene și teratogene (dacă se administrează la femeia gravidă). Reacția adversă care limitează utilizarea este leucopenia. Alte reacții adverse sunt reprezentate de: fibroză pulmonară și ocluzia venelor hepatice (sunt mai rare, dar pot fi ireversibile), efect vezicant pe tegumente și mucoase (produc vezicule; trebuie administrați în venă de mari dimensiuni, cu prudență), toxicitate nervos centrală manifestată prin greață, vărsături și uneori manifestări psihopatologice.

Agenții alchilanți sunt considerați citostatice cu spectru anticanceros larg. În cursul tratamentului, poate să apară rezistență cu caracter încrucișat.

În funcție de **structura chimică**, agenții alchilanți sunt: ***azot-iperite, derivați de etilen-imină, sulfon-oxizi, derivați de nitrozouree, triazene.***

Azot-iperitele sunt reprezentate prin **clormetină, ciclofosfamidă, ifosfamidă, melfalan** și **clorambucil (Leukeran).**

Ciclofosfamida (Endoxan) se poate administra atât pe cale orală, cât și intravenos. Este un promedicament, fiind inactivă ca atare, dar se activează prin metabolizare (bioactivare). Este un citostatic cu spectru anticanceros larg, care *se utilizează însă și ca imunosupresor.* Dintre reacțiile adverse menționăm: leucopenie, greață, vărsături, alopecie și cistită hemoragică. Cistita hemoragică este produsă de un metabolit al ciclofosfamidei (acroleină) cu efect iritant pe mucoasa vezicală. Cistita hemoragică poate fi prevenită sau ameliorată prin administrarea unui preparat numit **mesna**, care inactivează chimic metabolitul ciclofosfamidei, dar nu influențează alte reacții adverse ale acesteia.

Ifosfamida (Holoxan) este asemănătoare ciclofosfamidei, dar cu indicații și toxicitate diferite.

Derivații de etilen-imină reprezentați de **tiotepa (Girostan)** și **altretamină**.

Sulfon-oxizii sunt reprezentați de **busulfan**, utilizat mai ales în tratamentul leucemiei granulocitare cronice (datorită faptului că are toxicitate îndeosebi pentru mielogeneză).

Derivații de nitrozouree sunt reprezentați de **carmustină (BCNU)** și **lomustină (CCNU)**. Acestea sunt citostatice foarte liposolubile care trec bariera hematoencefalică și pătrund la nivelul plexurilor coroide, fiind eficiente în tratamentul tumorilor cerebrale și al localizărilor meningeale ale leucemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Triazenele au ca reprezentant **dacarbazina**, ce realizează metilarea ADN-ului; este utilă în tratamentul melanomului malign, bolii Hodgkin, sarcoamelor de părți moi etc.

15.1.2. Alte citostatice care afectează ADN-ul preformat

Sunt **substanțe cu mecanism de acțiune asemănător agenților alchilanți,** chiar dacă din punct de vedere biochimic nu produc practic alchilarea ADN-ului. Sunt reprezentate de: **procarbazină, *compuși organici de platină, antibiotice care afectează moleculele de ADN, inhibitori ai topoizomerazei.***

Procarbazina se metabolizează în organism, generând compuși care metilează moleculele de ADN ce produc consecutiv defecte cromozomiale și suprimarea mitozei. Procarbazina intră în componența diverselor asocieri chimioterapice.

Compușii organici de platină sunt citostatice cu spectru larg reprezentate de **cisplatină, carboplatină** și **oxaliplatină**. Astfel de compuși pătrund intracelular prin intermediul transportorului pentru cupru. La nivelul nucleului, platina se desprinde de partea organică a compusului, iar aceasta se fixează de moleculele de ADN.

Cisplatina este primul compus din această grupă. Se administrează intravenos. Are toxicitate renală, motiv pentru care administrarea trebuie asociată cu hidratarea corespunzătoare a pacientului.

Carboplatina este un compus de platină cu toxicitate mai redusă.

Oxaliplatina este indicată în special în cancerul colorectal, în asociere cu fluorouracilul, căruia îi potențează efectul. Principala cauză de limitare a dozei de **oxaliplatină** este neurotoxicitatea, care se manifestă ca neuropatie senzorială periferică. Există două forme de neuropatie senzorială – o formă acută, care este adesea declanșată și agravată de expunerea la frig, și o formă cronică, care este dependentă de doză.

Antibioticele care afectează moleculele de ADN (agenți intercalanți) acționează prin afectarea moleculelor preformate de ADN. Sunt reprezentate de ***antibiotice* antraciclinice *(doxorubicină, daunorubicină, epirubicină, idarubicină, mitoxantronă)*, la care se adaugă mitomicina** și **bleomicina**. Sunt substanțe care fac parte din categoria „antibiotice antitumorale". Acționează în principal prin fixarea de lanțurile de ADN pe care le alterează, dar și prin alte mecanisme de acțiune. Citotoxicitatea lor este **independentă de fază**, dar mai evidentă în faza S, cu excepția **bleomicinei** care blochează ciclul celular în faza G_2 (a se vedea subcapitolul 15.1.3).

Inhibitorii topoizomerazei acționează indirect asupra ADN-ului preformat.

Topoizomerazele sunt enzime nucleare cu rol în reducerea stresului tensional al ADN-ului, astfel încât să fie posibile replicarea, repararea și transcripția ADN-ului. Există două tipuri de topoizomerază – topoizomeraza I și topoizomeraza II. Topoizomeraza I secționează o singură catenă a ADN-ului, permițând replicarea, repararea și transcripția, după care realizează „religarea" (resudarea) catenei. Topoizomeraza II secționează ambele catene ale lanțului ADN hipertensionat, ceea ce determină derularea și detensionarea lanțului, urmată de „religare". Inhibitorii de topoizomerază împiedică „religarea" atât pentru catena de ADN în

Scanned with OKEN Scanner

cazul topoizomerazei I, cât și pentru lanțul bicatenar de ADN în cazul topoizomerazei II. Inhibitorii de topoizomerază I sunt repezentați de **topotecan și irinotecan**, iar inhibitorii topoizomerazei II sunt **podofilotoxina și derivații acesteia – etopozidă și tenipozidă.**

Inhibitorii de topoizomerază I

Topotecanul este activ ca atare. Se utilizează în cancerul de ovar și în cancerul pulmonar cu celule mici (este o anumită formă de cancer pulmonar).

Irinotecanul este promedicament care se transformă într-un metabolit activ (numit SN-38). Se utilizează în tratamentul cancerului colorectal. Spre deosebire de topotecan, irinotecanul și SN-38 sunt eliminate în principal în bilă și în fecale și necesită reducerea dozelor la pacienții cu afectare hepatică. În afară de reacțiile adverse comune citostaticelor, poate produce diaree severă la un procent mare din pacienți. Irinotecanul a fost aprobat inițial ca tratament de a doua linie la pacienți cu cancer colorectal metastatic care nu a răspuns la tratament cu fluorouracil. Acum este aprobat ca terapie de primă linie, în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorină, combinație cunoscută sub numele de **„FOLFIRI"**.

Forma lipozomală a irinotecanului este aprobată în asociere cu 5-fluorouracil și leucovorină pentru neoplasmul de pancreas care nu a răspuns la tratament cu gemcitabină.

Inhibitorii topoizomerazei II

Inhibitorii topoizomerazei II sunt derivați de **podofilotoxină. Podofilotoxina** este un alcaloid din rășina de *Podophillum peltatum*, care acționează ca toxic al fusului de diviziune. Se utilizează în aplicații locale pentru tratamentul papiloamelor cutanate și al vegetațiilor veneriene. Cei doi derivați ai ei (derivați de semisinteză) sunt reprezentați de **etopozidă** și **tenipozidă**, care acționează în alt mod decât podofilotoxina.

Etopozida și **tenipozida** formează un complex cu topoizomeraza II, enzimă responsabilă pentru clivarea și religarea ADN-ului dublu catenar, ducând la inhibarea activității funcționale a acesteia, cu inhibarea sintezei și funcției ADN-ului. Asupra topoizomerazei II mai acționează și ***antibioticele antraciclinice***, amintite mai sus.

15.1.3. Antibioticele antitumorale

Antibioticele antitumorale folosite în tratamentul diverselor neoplazii sunt produse de diverse tulpini din genul *Streptomyces*. Acestea sunt reprezentate de ***antracicline*, bleomicină** și **mitomicină**.

Antraciclinele (antibioticele antraciclinice) sunt reprezentate de **dactinomicină, doxorubicină** și **daunorubicină** (compușii originali) și de derivați ai acestora – **epirubicină, idarubicină și mitoxantronă**, la care se adaugă **forme lipozomale pentru daunorubicină și doxorubicină**.

Efectul citotoxic al ***antraciclinelor*** se produce prin patru mecanisme majore:

Scanned with OKEN Scanner

- inhibarea topoizomerazei II;
- generarea de radicali liberi semichinonici și radicali liberi de oxigen;
- intercalare la nivelul ADN-ului, cu blocarea sintezei ADN-ului și ARN-ului și scindarea catenelor ADN;
- legarea de membranele celulare, cu modificarea transportului ionilor.

Antibioticele antraciclinice se administrează pe cale intravenoasă. Sunt metabolizate în ficat. La pacienții cu disfuncție hepatică, este necesară reducerea dozei.

Reacțiile adverse care limitează doza de antracicline sunt **mielosupresia cu neutropenie** și uneori ***mucozita***. Determină însă și **cardiotoxicitate**, în cadrul căreia este implicată producerea radicalilor liberi. Există **două forme de cardiotoxicitate – acută și cronică. Cardiotoxicitatea acută** apare în primele 2-3 zile de tratament și se manifestă prin aritmii, tulburări de conducere, modificări electrocardiografice, dar posibil și pericardită, miocardită. Este de obicei tranzitorie, posibil chiar asimptomatică. **Cardiotoxicitatea cronică** este dependentă de doză și constă în apariția cardiomiopatiei dilatative, cu insuficiență cardiacă. Cardiotoxicitatea cronică se corelează cu doze mari de antracicline, îndeosebi de doxorubicină. Pentru prevenirea cardiotoxicității doxorubicinei, la femei cu cancer de sân care au primit doze cumulative mari de doxorubicină, se poate recurge la asocierea cu un agent de chelatare a fierului – **dexrazoxan** – aprobat în acest sens. Antraciclinele pot produce modificări cutanate la pacienții care au efectuat radioterapie. Aceste modificări sunt cunoscute ca „reacție de rechemare a radiațiilor" și sunt reprezentate de eritem și descuamare a pielii pe zonele în care s-a efectuat radioterapie.

Dactinomicina (actinomicina D) este un antibiotic cristalin care interacționează cu ADN-ul, intercalându-se între perechile de baze guanină-citozină adiacente, cu inhibarea transcripției ADN și a sintezei de ARN. Dactinomicina se distribuie rapid în țesuturi și are timp de înjumătățire lung. Aparent, nu este metabolizată, dar este excretată în principal în bilă. Este utilizată cel mai frecvent pentru tratamentul tumorilor pediatrice. Are o valoare considerabilă în tratamentul coriocarcinomului și tumorilor testiculare. Este extrem de emetogenă (determină frecvent greață, vărsături), iar mucozita este cea care îi limitează doza. Extravazarea din venă provoacă necroză tisulară severă.

Daunorubicina, primul compus din această clasă, este încă folosită în tratamentul leucemiei mieloide acute. Eficacitatea sa în tumorile solide este însă limitată.

Doxorubicina este derivat al daunorubicinei (diferă de aceasta printr-o grupare hidroxil). Se utilizează într-o gamă largă de neoplazii, inclusiv în neoplaziile de sânge (leucemie limfoblastică acută, mielom multiplu, limfoame). Este folosită în general în asociere cu alte citostatice de tipul ciclofosfamidă, cisplatină și 5-fluorouracil.

Formele **lipozomale de doxorubicină și daunorubicină** permit o acțiune antitumorală crescută și reducerea riscului de cardiomiopatie. Sunt indicate și în sarcomul Kaposi secundar sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA), în cancerul de sân avansat, în cancerul ovarian și în mielomul multiplu.

Epirubicina (Farmorubicin) este un derivat semisintetic al doxorubicinei. Este utilizată în tratamentul cancerului de sân, în cancerul gastric și esofagian și în sarcoame de părți moi. Se administrează și în anumite neoplazii de vezică urinară (tumori superficiale, carcinom *in situ*), sub formă de instilații vezicale.

Scanned with OKEN Scanner

Idarubicina este un analog semisintetic de daunorubicină. Este utilizată în tratamentul leucemiei mieloide acute (în asociere cu citarabina) și în unele tipuri de limfom.

Mitoxantrona este un compus sintetic cu structură asemănătoare cu inelul antraciclinic. Mielosupresia cu leucopenie consecutivă îi limitează doza. Poate determina greață, vărsături, mucozită, alopecie și cardiotoxicitate. Spre deosebire de antracicline, mitoxantrona are un potențial mai scăzut de generare a radicalilor liberi, ceea ce determină un risc mai mic de cardiotoxicitate. La 1-2 zile după administrare, se poate observa colorarea în albastru a unghiilor și sclerelor și colorarea în albastru-verzui a urinei.

Bleomicina este un complex ce conține mai multe glicopeptide produse de *Streptomyces verticillus*. Acțiunea citotoxică a bleomicinei se produce prin scindarea și fragmentarea catenelor simple și duble de ADN, la care se adaugă inhibarea mecanismelor de reparare a ADN-ului. Consecutiv, este inhibată diviziunea celulară și sinteza de ADN. În plus, par să fie inhibate sinteza de ARN și sinteza proteinelor. Fragmentarea ADN-ului se datorează oxidării unui complex bleomicină-fier (Fe II)-ADN și duce la aberații cromozomiale. Bleomicina este un medicament care determină acumularea de celule în faza G_2 a ciclului celular, realizând astfel sincronizarea ciclului celular. Bleomicina este indicată în diverse neoplazii. Are avantajul că poate fi administrată subcutanat, intramuscular sau intravenos, iar în cazul în care există revărsat pleural malign, se injectează intrapleural. Bleomicina se elimină în principal prin excreție renală, iar la pacienții cu disfuncție renală este necesară ajustarea dozei. Are toxicitate pulmonară, care îi limitează doza. Toxicitatea pulmonară se manifestă ca un proces pneumonic, cu tuse, dispnee, raluri uscate și modificare radiologică; în evoluție, poate determina fibroză pulmonară și rar poate avea consecințe fatale. Incidența toxicității pulmonare este crescută la pacienții cu vârstă peste 70 de ani, la cei care primesc doze cumulative mari de bleomicină, la pacienți cu patologie pulmonară asociată și la cei care au efectuat în prealabil iradiere mediastinală sau toracică.

Mitomicina (mitomicina C) este un antibiotic izolat din *Streptomyces caespitoza*. Mecanismul de acțiune presupune un proces de activare metabolică, sub acțiunea unor enzime celulare, cu formarea unui agent alchilant care leagă încrucișat ADN-ul. Mitomicina este activă în toate fazele ciclului celular. Asocierea cu radioterapia este eficace pentru a ataca celulele tumorale hipoxice. Mitomicina se utilizează în tratamentul cancerului cu celule scuamoase al anusului și în scheme de tratament paliativ al diverselor neoplazii. Se poate administra și sub formă de instilații vezicale în cancerul superficial de vezică urinară. Ca reacții adverse, poate determina greață, vărsături, ***ulcerații orale***, diaree, sindrom hemolitico-uremic (manifestat ca anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală); rar determină pneumonie interstițială.

15.1.4. Analogii metabolici

Analogii metabolici, numiți și antimetaboliți, sunt substanțe cu structură asemănătoare bazelor azotate sau acidului folic. Se substituie acestora în procesul de sinteză al nucleotizilor, conducând la sinteza unor falși nucleotizi („nucleotizi

Scanned with OKEN Scanner

fraudulоși"), cu blocarea consecutivă a sintezei acizilor nucleici. Citotoxicitatea se manifestă predominant **în faza S a ciclului celular**, când de fapt are loc sinteza ADN-ului.

Din această clasă fac parte ***analogi ai bazelor purinice, analogi ai bazelor pirimidinice, substanțe care influențează metabolismul acidului folic*** și ***substanțe cu acțiune asemănătoare analogilor metabolici.***

Analogi ai bazelor purinice

Sunt reprezentați de **mercaptopurină, tioguanină** (analog al guaninei), **azatioprină** (derivat de mercaptopurină) și **pentostatină** (analog al unei forme de tranziție a adenozinei).

Mercaptopurina (6-mercaptopurina) este analog al hipoxantinei. Se transformă, în prezența xantin-oxidazei, într-un metabolit inactiv. Acest lucru este important, deoarece în mod frecvent pacienții cu neoplazii primesc și tratament cu **alopurinol** pentru prevenirea hiperuricemiei secundare distrugerii celulelor tumorale. Alopurinolul este analog purinic care inhibă xantin-oxidaza. Administrarea simultană de 6-mercaptopurină și alopurinol determină creșterea concentrației de 6-mercaptopurină, respectiv creșterea toxicității acesteia. Ca urmare, este necesară reducerea dozei de mercaptopurină.

Tioguanina (6-tioguanina) inhibă mai multe enzime implicate în sinteza nucleotidelor purinice, ceea ce duce la inhibarea sintezei de glicoproteine și a sintezei de ADN și ARN. **Mercaptopurina** și **tioguanina** (tiopurine) sunt metabolizate de către tiopurin-metiltransferază. Pacienții cu deficiența acestei enzime au risc crescut de toxicitate severă, manifestată prin mielosupresie sau prin afectare gastro-intestinală cu mucozită și diaree.

Azatioprina (Imuran), analog al 6-mercaptopurinei, *se utilizează de fapt ca imunosupresor* în tratamentul unor boli autoimune și pentru prevenirea rejetului de grefă.

Pentostatina s-a utilizat în tratamentul unor neoplazii limfatice. Actualmente, *se utilizează doar ca imunosupresor.*

Fludarabina și **cladribina** sunt analogi de nucleotide purinice, utilizați în tratamentul unor limfoame și leucemii.

Analogi ai bazelor pirimidinice

Sunt compuși de tipul **fluorouracil, capecitabină, citarabină** și **gemcitabină.**

Fluorouracilul, analog al uracilului, este inactiv ca atare și determină modificări ale ADN și ARN. Este utilizat frecvent în tratamentul cancerului colorectal, dar se utilizează și în tratamentul altor tumori solide. Toxicitatea se manifestă prin mielosupresie, ***mucozită orală,*** manifestări gastrointestinale (mucozită și diaree), toxicitate cutanată manifestată prin sindromul „mână-picior" (se caracterizează prin durere, eritem și umflarea mâinilor și picioarelor; se tratează cu dexametazonă) și neurotoxicitate.

Capecitabina (Xeloda) este precursor al fluorouracilului. Se indică în tratamentul cancerului de sân, cancerului colorectal și cancerului gastric. Asocierea cu **docetaxel** pare să aibă efect sinergic. Principalele reacții adverse sunt diareea

Scanned with OKEN Scanner

și sindromul „mână-picior". Alte reacții adverse (mielosupresie, greață, vărsături, mucozită, alopecie) au incidență mai mică decât în cazul 5-fluorouracilului. Poate determina ca reacție adversă ***stomatită***.

Citarabina (citozinarabinozidă), analog al citidinei, este indicată în boli maligne hematologice (leucemie acută). Are toxicitate medulară relativ mare.

Gemcitabina (Gemzar) este asemănătoare citarabinei. Se consideră că efectul antitumoral este rezultat al mai multor mecanisme ce duc la inhibarea sintezei și funcției ADN-ului. Spre deosebire de citarabină, care nu are activitate în tumorile solide, gemcitabina este utilizată atât în cazul tumorilor solide, cât și în neoplazii hematologice (limfom non-Hodgkin). Mielosupresia manifestată ca neutropenie limitează doza. Alte reacții adverse sunt reprezentate de greață și vărsături (la 70% dintre pacienți), sindrom pseudogripal; rar sindroame de microangiopatie renală de tip sindrom hemolitic-uremic și purpură trombotică trombocitopenică (PTT).

Substanțe care influențează metabolismul acidului folic.

Metotrexatul este un analog al acidului folic care **inhibă competitiv dihidrofolat-reductaza**, împiedicând formarea acidului tetrahidrofolic și consecutiv sinteza nucleotizilor pirimidinici, respectiv a ADN-ului. **Metotrexatul** este utilizat atât ca citostatic, cât *și ca imunosupresor* – indicat în tratamentul unor boli autoimune sau cu etiologie incertă (poliartrită reumatoidă, psoriazis). Se poate administra oral, intravenos sau intratecal. Se elimină renal, ceea ce implică modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Asocierea cu acid acetilsalicilic, antiinflamatoare nesteroidiene, penicilină și cefalosporine inhibă excreția renală a metotrexatului. Este posibil să apară rezistență la metotrexat. În producerea acesteia sunt implicate mai multe mecanisme. **Metotrexatul** are toxicitate medulară și poate provoca ***stomatită dureroasă cu ulcerații ale mucoasei***, faringită și disfagie, esofagită, ulcerații gastro-intestinale și diaree. Toxicitatea se tratează prin administrarea de **acid tetrahidrofolic** (cunoscut sub denumirea de **folinat de calciu** sau **leucovorină**), care este enantiomerul activ. Administrarea de **leucovorină** se utilizează atunci când se folosesc doze mari de metotrexat, dar și în caz de supradozare accidentală.

Pemetrexed (Alimta) este un alt analog al acidului folic, activ în faza S a ciclului celular. Acționează prin inhibarea timidilat-sintetazei. Este utilizat în tratamentul mezoteliomului (cancer pleural) și în unele forme de cancer pulmonar (altele decât cancerul pulmonar cu celule mici). Se elimină urinar și, ca urmare, la pacienții cu disfuncție renală este necesară ajustarea dozei. Principalele reacții adverse includ mielosupresie, erupții cutanate, mucozită, diaree, oboseală și sindromul „mână-picior". Suplimentarea de vitamine a demonstrat că acidul folic și vitamina B_{12} îi reduc semnificativ toxicitatea, fără să interfereze cu eficacitatea clinică.

Pralatrexatul este un alt compus cu „acțiune de tip antifolat". Inhibă dihidrofolat-reductaza și enzimele implicate în sinteza purinei, respectiv a nucleotidelor; inhibă de asemenea timidilat-sintetaza. Se administrează în tratamentul unor forme de limfom cu celule T periferice. Reacțiile adverse sunt asemănătoare cu cele ale pemetrexedului.

Scanned with OKEN Scanner

Substanțele cu acțiune asemănătoare analogilor metabolici sunt reprezentate de **hidroxicarbamidă**, numită și **hidroxiuree (Hydrea)**, care inhibă dezoxiribonucleaza, împiedicând formarea dezoxiribonucleotizilor, deci a ADN-ului.

15.1.5. Toxicele fusului de diviziune

Toxicele fusului de diviziune sunt citostatice care alterează structura proteinelor din constituția microtubulilor ce alcătuiesc aparatul mitotic. Ca urmare, se produce blocarea diviziunii în metafază, cu efect citotoxic și cu acțiune de sincronizare a ciclului celular. Microtubulii există în cantități mari și în creier, unde sunt implicați în funcții celulare importante. Acest lucru explică faptul că toxicele fusului determină și reacții adverse neurologice.

Vinblastina și **vincristina** sunt alcaloizi din *Vinca Roseea*, care se administrează intravenos în diverse asociații chimioterapice indicate în special în tratamentul cancerelor limfatice (leucemii, limfoame).

Vincristina (Oncovin) este asemănătoare ca structură cu vinblastina. Mecanismul de acțiune este comun pentru cei doi alcaloizi. În ciuda similitudinii cu vinblastina, vincristina are utilizări diferite și profil de siguranță diferit. Este utilizată în afecțiuni maligne hematologice și în tumori pediatrice. Principala reacție adversă care îi limitează doza este neurotoxicitatea, exprimată ca o neuropatie senzorială periferică, dar și ca disfuncție a sistemului nervos autonom cu hipotensiune ortostatică, retenție de urină, ileus paralitic sau constipație și paralizii ale nervilor cranieni. S-au observat și ataxie, convulsii și comă. Mielosupresia este mai puțin semnificativă comparativ cu vinblastina. O altă reacție adversă posibilă este sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH).

Vinblastina și alți alcaloizi din vinca sunt metabolizați de sistemul hepatic P450 și sunt eliminați pe cale biliară. Ca atare, este necesară modificarea dozei în cazul disfuncției hepatice. Principalele efecte adverse includ greață, vărsături, inhibarea măduvei osoase, alopecie; în plus are efect vezicant puternic. Se utilizează în tratamentul limfoamelor, în cancerul de sân și cancerul de celule germinale.

Vinorelbina este un derivat semisintetic al vinblastinei, cu mecanism de acțiune identic cu cel al vinblastinei și vincristinei – adică inhibarea mitozei celulelor în faza M prin inhibarea polimerizării tubulinei. Se utilizează în tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular (cancer pulmonar fără celule mici), în tratamentul cancerului mamar și ovarian. Mielosupresia cu neutropenie limitează doza. Alte efecte adverse sunt reprezentate de greață și vărsături, creșteri tranzitorii ale transaminazelor, neurotoxicitate și sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH).

Taxanii

Taxanii reprezintă un grup de medicamente care au structură chimică asemănătoare și acționează prin fixarea de β-tubulină (pe un alt situs decât alcaloizii din vinca) și stimularea polimerizării tubulinei. Consecutiv, se formează microtubuli aberanți și se produce blocarea diviziunii celulare în metafază (faza M).

Scanned with OKEN Scanner

Glicoproteina P expulzează aceste molecule din celule. Creșterea densității membranare a glicoproteinei P constituie unul dintre mecanismele rezistenței la taxani.

Paclitaxelul este un alcaloid din scoarța arborelui Tisa – Tisa din Pacific *(Taxus brevifolia)* și Tisa europeană *(Taxus baccata)* – care se obține astăzi prin sinteză. Paclitaxel se utilizează într-o gamă largă de tumori solide și în sarcomul Kaposi asociat infecției HIV/SIDA. Este metabolizat de sistemul hepatic P450 și se elimină în proporție mare prin fecale, pe cale hepatobiliară. La pacienții cu disfuncție hepatică, este necesară reducerea dozei. Reacțiile de hipersensibilitate pot fi observate la maxim 5% dintre pacienți, dar incidența lor este redusă prin *premedicație* cu dexametazonă, antihistaminice blocante H_1 și blocante ale receptorilor histaminergici H_2.

Există și un preparat care conține **nanoparticule de paclitaxel legate de albumină (Abraxane)**. Față de paclitaxel, această formulare nu determină reacții de hipersensibilitate și nu necesită premedicație; mielosupresia este mai redusă și neurotoxicitatea mai ușor reversibilă comparativ cu paclitaxelul.

Docetaxel este un compus semisintetic, cu mecanism de acțiune, metabolizare și eliminare identice cu ale paclitaxelului, dar cu potență mai mare. Este mai puțin alergizant decât paclitaxelul, dar se recomandă totuși asocierea cu medicație cortizonică.

Cabazitaxel este un taxan semisintetic. Nu constituie substrat pentru glicoproteina P și prin urmare nu determină rezistență. Poate fi util pentru tratamentul tumorilor rezistente – neoplasm de prostată metastatic refractar la tratament anterior cu terapie hormonală asociată cu docetaxel. Toxicitatea constă în mielosupresie, neurotoxicitate și reacții alergice.

Ixabepilona este o substanță diferită de taxani, practic un analog semisintetic al epotilonei B. Acționează ca un inhibitor de microtubuli care se leagă direct pe subunitățile de β-tubulină de pe microtubuli, fiind activ în faza M a ciclului celular. Este autorizat pentru cancerul de sân metastatic. Nu constituie substrat pentru glicoproteina P.

Eribulina este un analog sintetic al halichondrinei B (moleculă anticancerigenă extrem de puternică, provenită din bureți marini, obținută ulterior prin sinteză). **Eribulina** inhibă funcția microtubulilor, determinând blocarea ciclului celular în faza G_2/M. Nu constituie substrat pentru glicoproteina P. Se utilizează în tratamentul cancerului de sân metastatic.

Estramustina este un compus cu o structură chimică ce *combină estradiolul* (hormon estrogenic) *cu normustina* (agent alchilant din categoria azot-iperite). Acționează prin perturbarea polimerizării tubulinei și a formării microtubulilor, cu oprirea multiplicării celulare în metafază (blocarea în faza M a ciclului celular), fără să aibă efect de tip alchilant. Este eficace în tratamentul cancerului de prostată hormonorezistent.

15.1.6. Citostaticele cu mare specificitate de acțiune

Unele citostatice acționează preponderent asupra celulelor canceroase, influențând anumite elemente biochimice și fiziologice caracteristice acestora. Acest lucru le conferă un **spectru limitat, eficacitate mare** și **reacții adverse**

Scanned with OKEN Scanner

limitate, spre deosebire de restul citostaticelor. Sunt numite uneori „medicamente anticanceroase cu acțiune moleculară țintită".

Asparaginaza, enzimă produsă de *Escherichia coli*, acționează prin hidroliza L-asparaginei, aminoacid esențial pe care unele celule neoplazice nu îl pot sintetiza. La nivelul acestor celule, apar astfel fenomene toxice urmate de moarte celulară. Se utilizează în tratamentul leucemiei acute limfoblastice, singură sau în asociere cu alte citostatice. Poate determina ocazional manifestări hepatice sau reacții alergice severe, mergând până la șoc anafilactic, motiv pentru care se impune testarea prealabilă a sensibilității.

Acidul retinoic are rol în creșterea și dezvoltarea celulelor mieloide, prin intermediul unui receptor specific din categoria receptorilor nucleari. În leucemia promielocitară acută, există o anomalie genetică care determină scăderea funcționalității receptorului pentru acidul retinoic, ceea ce duce la lipsa de maturare a promielocitelor și acumularea lor în formă nediferențiată. Administrarea acidului retinoic în doze mari (singur sau asociat cu daunorubicina) determină maturarea celulelor neoplazice și remisiuni spectaculoase, dar din păcate cu recăderi frecvente. Acidul retinoic este însă eficace numai în acest tip de leucemie, caracterizată printr-o anomalie genetică specifică.

Trioxidul de arsen este un alt medicament eficace în tratamentul leucemiei promielocitare acute. Nu se cunoaște mecanismul de acțiune, dar se știe că induce maturarea promielocitelor.

Streptozocina, cunoscută ca o substanță cu toxicitate pentru celulele insulelor Langerhans, este utilizată pentru tratamentul cancerelor celulelor insulelor Langerhans din pancreas, fiind relativ bine suportată pentru această indicație.

Mitotanul este o substanță toxică, derivat al unor insecticide (DDT și DDD), cu toxicitate selectivă pentru corticala glandei suprarenale. Se poate utiliza în tratamentul cancerului de glandă corticosuprarenală, dar numai ca tratament simptomatic al formelor inoperabile, metastatice sau recidivate.

Talidomida, utilizată inițial ca sedativ și administrată inclusiv la gravide, a fost retrasă de pe piață pentru că a determinat un număr mare de malformații congenitale, în special *focomelie* (malformație caracterizată prin lipsa brațului și antebrațului, mâna fiind implantată direct în umăr). Ulterior, s-a dovedit că este eficace în tratamentul mielomului multiplu. Mecanismul de acțiune nu este complet cunoscut, dar pare să fie determinat de inhibarea producerii în exces a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α) și de un efect antiangiogenic. Ca reacții adverse, poate produce sedare, somnolență, neuropatie, constipație, plus efectul teratogen menționat. Sunt necesare măsuri de contracepție atât în cazul femeilor aflate la vârstă fertilă, cât și în cazul bărbaților; nu se administrează la gravide.

Lenalidomida este analog al talidomidei. Reacțiile adverse sunt mai reduse decât în cazul talidomidei.

Pomalidomida, un alt derivat de talidomidă, este indicată în cazurile de mielom care nu au răspuns la alt tratament, inclusiv la lenalidomidă.

Inhibitorii de tirozin-kinaze reprezintă o grupă de medicamente anticanceroase cu mare specificitate de acțiune. Tirozin-kinazele sunt o categorie de protein-kinaze care fosforilează tirozina. Pot fi de două feluri – *sub forma unor receptori transmembranari* (au un capăt extracelular cu rol de receptor și alt capăt

Scanned with OKEN Scanner

intracelular, care este sediul tirozin-kinazic) sau *libere în interiorul celulei* (pot fi recrutate prin activarea unor receptori transmembranari). Structura lor chimică diferă de la o tirozin-kinază la alta, astfel încât medicamentele se fixează cu oarecare selectivitate pe anumite tirozin-kinaze.

Imatinibul (Glivec) este primul compus care inhibă specific anumite tirozin-kinaze. Se utilizează în tratamentul leucemiei mieloide cronice, caracterizată prin prezența unei anomalii genetice cunoscute sub numele de cromozom Philadelphia și prin activarea exagerată a tirozin-kinazei. Administrarea este eficace inclusiv în tratamentul episoadelor de acutizare (crize blastice), cu dispariția cromozomului Philadelphia. Se indică și în tratamentul anumitor forme de tumori stromale gastro-intestinale (GIST). Întrucât produce și inhibarea tirozin-kinazei asociate unor receptori enzimatici – receptorul pentru factorul de creștere derivat din trombocite sau receptorul de creștere al celulelor stem pluripotente din măduva oaselor – are toxicitate medulară, cu risc de neutropenie, trombocitopenie și anemie.

Dasatinib, nilotinib și **bosutinib** sunt compuși care inhibă mai multe tirozin-kinaze. Se utilizează în leucemia mieloidă cronică care nu a răspuns la terapia anterioară, inclusiv la terapia cu **imatinib. Dasatinib** și **ponatinib** se utilizează și în leucemia limfoblastică acută cu rezistență sau intoleranță la imatinib.

Erlotinib (Tarceva) este un compus cu moleculă mică, inhibitor de tirozin-kinază a receptorului factorului de creștere epidermic uman (EGFR- *Epidermal Growth Factor Receptor*), cunoscut și sub denumirea de HER1. **Erlotinib** este aprobat ca tratament în unele forme de cancer pulmonar non-microcelular cu mutație EGFR. Pacienții nefumători par a fi mai receptivi la acest tip de tratament. În asociere cu **gemcitabina**, se utilizează în tratamentul cancerului pancreatic avansat. Ca reacții adverse, determină erupție acneică a feței, diaree, anorexie și oboseală.

Afatinib este un compus cu moleculă mică, inhibitor al tirozin-kinazei în domenii asociate cu EGFR, HER2 și HER4. Se utilizează în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici, cu mutație EGFR. Toxicitatea și reacțiile adverse sunt similare cu cele date de erlotinib.

Osimertinib (Tagrisso) este un inhibitor cu moleculă mică, relativ recent aprobat (în 2015), indicat în cancerul pulmonar fără celule mici, cu mutație EGFR, metastatic, cu progresie după tratament cu erlotinib. Reacțiile adverse sunt similare cu cele determinate de erlotinib și afatinib, dar asociază și toxicitate cardiacă, inclusiv prelungirea intervalului QT și risc de cardiomiopatie.

Inhibitorii factorilor de creștere

Receptorul ***factorului de creștere epidermic (EGFR)*** este membru al familiei erb-B a receptorilor factorilor de creștere. Este supraexprimat în mai multe tumori solide – cancer colorectal, cancer de cap și gât, cancer pulmonar fără celule mici și cancer pancreatic. Activarea căii de semnalizare EGFR are ca rezultat activarea mai multor evenimente celulare implicate în creșterea și proliferarea celulară, în invazie, metastazare și angiogeneză. În plus, această cale inhibă activitatea citotoxică a medicamentelor anticanceroase și a radioterapiei, probabil prin suprimarea apoptozei, ducând astfel la dezvoltarea rezistenței la chimioterapice.

Scanned with OKEN Scanner

Cetuximab este un *anticorp monoclonal himeric* îndreptat împotriva domeniului extracelular al *receptorului uman pentru creștere epidermică – EGFR*. Consecutiv, blochează legarea liganzilor endogeni de acest receptor și determină inhibarea funcției receptorului. În plus, determină internalizarea EGFR, ceea ce poate determina scăderea numărului de receptori EGFR și inducerea unui răspuns de tip citotoxic împotriva celulelor tumorale care exprimă EGFR. Cetuximab nu se leagă de alți receptori aparținând familiei HER. Este aprobat în prezent în asociere cu irinotecan pentru cancerul de colon metastatic. De menționat că eficacitatea cetuximab-ului este limitată numai la pacienții a căror tumoră exprimă gena RAS de tip sălbatic (fără mutații ale familiei de oncogene RAS). Cetuximab este aprobat și pentru utilizarea în asociere cu radioterapie la pacienții cu ***cancer de cap și gât avansat local***. Reacțiile adverse sunt reprezentate de erupție cutanată acneiformă (la 80% dintre pacienți), reacție de hipersensibilitate la perfuzie și hipomagneziemie.

Panitumumab este un anticorp *monoclonal complet uman* orientat împotriva EGFR, care acționează prin inhibarea căilor de semnalizare ale EGFR. Se utilizează în tratamentul cancerului colorectal în diverse stadii. Se poate asocia cu chimioterapia „FOLFOX" (triplă asociere – acid folinic, numit și leucovorină + fluorouracil + oxaliplatină) sau cu irinotecan. Ca în cazul cetuximab-ului, acest anticorp este eficient numai la pacienții ale căror tumori exprimă RAS de tip sălbatic. Reacțiile adverse sunt reprezentate de erupții cutanate acneice și hipomagneziemie. Reacțiile legate de hipersensibilitate la perfuzie sunt posibile (în ciuda faptului că este anticorp uman), dar mai puțin frecvente decât la cetuximab.

Necitumumab este un anticorp monoclonal IgG1 complet uman, îndreptat împotriva EGFR. La fel ca cetuximab și panitumumab, funcționează prin inhibarea căii de semnalizare a EGFR. Este aprobat pentru utilizare în asociere cu gemcitabină și cisplatină pentru tratamentul cancerului pulmonar de tip scuamos. Principalele efectele adverse sunt cele descrise la compușii anteriori, dar au fost descrise și tromboze venoase și embolii arteriale.

Inhibitori ai factorilor de creștere endoteliali vasculari (VEGF)

Factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) este unul dintre factorii de creștere angiogenici importanți. Producerea de VEGF este crescută într-o serie de cancere – cancer colo-rectal, pulmonar, cancer de sân etc. Inhibarea activității VEGF determină reducerea vascularizării tumorii și consecutiv inhibă creșterea tumorală. Ca moduri de inhibare a semnalizării VEGF, s-a avut în vedere inhibarea interacțiunilor VEGF cu receptorul său sau inhibarea directă a activității tirozin-kinazei asociate receptorului VEGF, prin inhibitori de tip „molecule mici".

Bevacizumab (Avastin) este un anticorp monoclonal umanizat recombinant care vizează toate formele de VEGF-A. Acest anticorp se leagă de VEGF-A și îl împiedică să interacționeze cu receptorii săi. Bevacizumab poate fi combinat cu chimioterapie pe bază de 5-fluorouracil, irinotecan și oxaliplatină în tratamentul cancerului colorectal metastatic. Bevacizumab este acum aprobat (în asociere cu alte chimioterapice) și pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici metastatic și al cancerului de sân. Un avantaj potențial al acestui anticorp este că nu pare să exacerbeze toxicitatea citostaticelor clasice. Principalele probleme de siguranță asociate

Scanned with OKEN Scanner

cu bevacizumab includ: HTA, incidență crescută a accidentelor de tip atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral, angină și infarct miocardic; complicații legate de vindecarea rănilor; perforații gastrointestinale și proteinurie.

Compuși ***asemănători cu bevacizumab*** sunt **ziv-aflibercept** și **ramucirumab. Ziv-aflibercept** se administrează în combinație cu regimul „FOLFIRI" (asocierea acid folinic + fluorouracil + irinotecan) la pacienți cu cancer colorectal metastatic care a progresat sub tratament cu oxaliplatină. **Ramucirumab** este aprobat în adenocarcinom gastric metastatic, cancer pulmonar fără celule mici metastatic și cancer colorectal metastatic.

Sorafenib este o moleculă mică care inhibă tirozin-kinaza reprezentată de trei receptori ai VEGF, respectiv VEGF-R1, VEGF-R2 și VEGF-R3. Este utilizat pentru tratamentul cancerului renal avansat și pentru cancerul hepatocelular avansat.

Sunitinib este similar cu sorafenib, prin faptul că inhibă tirozin-kinaze, deși tipurile specifice sunt oarecum diferite. Este aprobat pentru tratamentul cancerului renal avansat și pentru tratamentul tumorilor stromale gastro-intestinale (GIST) în progresie sau în cazul în care există intoleranță la imatinib.

Pazopanib este o moleculă mică care inhibă tirozin-kinaze multiple, în special VEGF-R2 și VEGF-R3, PDGFR-β și raf kinază. Acest agent oral este aprobat pentru tratamentul cancerului renal avansat.

Sorafenib, sunitinib și pazopanib sunt metabolizate în ficat prin sistemul citocromului CYP3A4, iar eliminarea este în primul rând hepatică, cu excreție în fecale. Prin urmare, fiecare dintre acești agenți poate avea interacțiuni cu medicamente care sunt metabolizate de sistemul citocromului CYP3A4, în special cu warfarina. În plus, pacienții trebuie să evite produse ca grepfrut, fructe de mare, pomelo și sunătoare, pentru că aceste produse pot modifica metabolismul acestor chimioterapice antineoplazice. Cele mai frecvente reacții adverse sunt hipertensiunea, sângerările și astenia. În ceea ce privește **sorafenibul**, produce erupție cutanată și sindrom mână-picior, observate la 30-50% dintre pacienți. Pentru **sunitinib** există risc crescut de disfuncție cardiacă, care în unele cazuri poate duce la insuficiență cardiacă congestivă.

Alți anticorpi

Rituximab (Mabthera) este anticorp monoclonal himeric de tip IgG1 îndreptat împotriva unei glicoproteine CD20 prezentă la nivelul limfocitelor B, de la stadiul de limfoblast și până la stadiul de limfocit matur. Glicoproteina CD 20 este prezentă de asemenea în celulele din limfoamele non-Hodgkiniene cu celule B, reprezentând de fapt un marker al limfocitelor B. Rituximab se fixează pe CD 20, determinând liza celulelor limfocitelor B. Este aprobat pentru tratamentul limfoamelor non-Hodgkiniene. Poate determina reacții adverse legate de eliberarea de citokine, de distrugerea masivă a celulelor tumorale și de scăderea imunității cu agravarea infecțiilor. Sunt posibile reacții adverse anafilactice.

Ibritumomab este anticorp murin de tip IgG1 îndreptat tot împotriva CD20. Este însă marcat radioactiv fie cu indiu, fie cu ytriu. Varianta marcată cu indiu emite radiații γ. Se utilizează în scop diagnostic în anumite limfoame (se comportă ca un marker al celulelor B și al celulelor tumorale din limfoamele non-Hodgkin).

Scanned with OKEN Scanner

Varianta marcată cu ytriu emite radiații β. Este autorizată în tratamentul limfoamelor non-Hodgkiniene care nu au răspuns la rituximab.

Trastuzumabul (Herceptin) este un anticorp monoclonal himeric, umanizat, recombinant, cu afinitate față de receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2). Este autorizat în tratamentul cancerului de sân HER2 pozitiv (după intervenție chirurgicală, chimioterapie și dacă este cazul radioterapie), în cancerul de sân metastatic HER2 pozitiv și în cancerul gastric metastatic HER2 pozitiv. Reacțiile adverse sunt îndeosebi reacții de tip alergic manifestate la administrarea perfuziei; poate determina și afectare pulmonară, cardiotoxicitate.

15.1.7. Hormonii și antagoniști ai hormonilor

Utilizarea unor **hormoni în doze mari** sau a unor **antagoniști hormonali** poate influența favorabil evoluția tumorilor hormono-dependente.

Cancerul de sân la femeie (favorizat de hormonii estrogeni) poate fi influențat favorabil de **substanțe cu efect antiestrogenic (tamoxifenul** – în cancerul de sân apărut după menopauză sau în cel avansat; **aminoglutetimida** – îndeosebi pentru cancerul de sân cu metastaze osoase) sau de **steroizi androgeni (testosteron fenilpropionat** – în forme avansate, îndeosebi metastatice).

Tamoxifenul este un compus nonsteroidian care blochează receptorii estrogenici de la nivelul sânului, dar cu acțiune agonistă pe receptorii estrogenici din alte organe. Se indică în cancerul de sân la femeia în premenopauză și menopauză.

Anastrozolul și **letrozolul** sunt **inhibitori selectivi ai aromatazei.** Inhibă transformarea androgenilor în estrogeni. Sunt indicați la femeia în menopauză cu cancer de sân avansat care nu a răspuns favorabil la tratament cu tamoxifen. **Anastrozolul, letrozolul** și **exemestanul** (inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei) sunt aprobate ca terapie de linia a doua după tratament cu tamoxifen.

Fulvestrantul este un antagonist competitiv al receptorilor estrogenici care scade densitatea receptorilor estrogenici.

Ovariectomia (castrarea chirurgicală) reprezintă o altă metodă de reducere a hormonilor estrogeni. Se practică în cazul femeilor cu cancer de sân la care nu s-a instalat menopauza.

În tratamentul ***cancerului de prostată***, a cărui dezvoltare este dependentă de hormonii androgeni, se pot folosi: blocanți ai receptorilor androgenici de la nivelul prostatei (**flutamida**); agoniști ai hormonului eliberator al gonadotropinelor (**leuprorelina** și **goserelina**), care acționează prin inhibarea secreției de gonadotropine, scăzând astfel secreția de androgeni; estrogeni de tipul **dietilstilbestrolului** și **etinilestradiolului**. Asocierea **leuprorelină** (cunoscută și sub numele de leuprolidă) sau **goserelină cu un antiandrogen (flutamidă, bicalutamidă** sau **nilutamidă**) este adesea preferată. Orhiectomia bilaterală este o altă modalitate de eliminare a producției de testosteron, mai puțin avantajoasă în comparație cu terapia medicamentoasă.

Abiraterona este un inhibitor al steroizilor, care reduce durerile osoase și poate determina o reducere semnificativă a nivelului de antigen specific prostatic (PSA), acceptat ca marker pentru răspunsul la tratament în cancerul de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția bolii este de obicei progresivă, fiind necesară în evoluție ***terapia de linia a doua***. Terapiile hormonale de linia a doua includ **aminoglutetimidă plus hidrocortizon, ketoconazol** (agentul antifungic) **plus hidrocortizon** sau numai **hidrocortizon**. Pentru cazurile care au devenit refractare la terapia hormonală, pot fi utile scheme de paliație constând în: **mitoxantronă asociată cu prednison**; preparatul **mustra estra** (agent antimicrotubular), preferabil în asociere cu **etopozidă** sau cu un **taxan**.

Asocierea **docetaxel** cu **prednison** conferă avantaj în ceea ce privește supraviețuirea, constituind acum standardul de îngrijire pentru cancerul de prostată refractar la tratament hormonal.

În cancerul avansat de endometru, se utilizează uneori **progestative** de tipul **medroxiprogesteronului**.

Glucocorticoizii pot fi utilizați în asociere cu unele citostatice în tratamentul leucemiilor, limfoamelor (datorită efectului limfolitic), mielomului multiplu sau ca medicație adjuvantă în tratamentul altor localizări ale bolii neoplazice, în care produc deseori ameliorare simptomatică prin acțiune nespecifică. Glucocorticoizii sunt utili și pentru probleme care apar în îngrijirea pacienților cu cancer – reducerea hipercalcemiei asociată cu metastaze osoase, gestionarea compresiei măduvei spinării, terapia antiemetică, tratamentul durerii. **Dexametazona, prednisonul** și **metilprednisolonul** sunt cei mai utilizați glucocorticoizi pentru aceste indicații oncologice, între ei existând diferențe în ceea ce privește potența, timpul de înjumătățire și efectul de tip mineralocorticoid. Utilizarea pe termen scurt a acestor agenți este frecvent asociată cu insomnie, gastrită și hiperglicemie. Utilizarea prelungită este necesară adesea și poate fi asociată cu atrofie și striuri cutanate, aspect cushingoid, hipertensiune arterială, osteoporoză, imunosupresie, pierdere de potasiu și calciu și rareori necroză avasculară (cunoscută ca necroză aseptică de cap femural).

15.1.8. Medicație adjuvantă utilizată în tratamentul neoplaziilor

Pentru tratarea pacientului neoplazic se utilizează aproape constant o serie de medicamente cu rol adjuvant reprezentate de **bifosfonați, antivomitive, analgezice, anxiolitice și preparate pentru combaterea neutropeniei (filgrastim, sargramostim).**

Bifosfonații – acidul zolendronic (Zometa) și **pamidronatul** se utilizează ca *medicație adjuvantă*, pentru tratamentul hipercalcemiei maligne sau în tratamentul durerilor osoase determinate de metastaze osoase (în cancerul de sân, cancerul de prostată, cancere pulmonare și mielom multiplu). Se obține astfel reducerea durerii cu îmbunătățirea calității vieții și scăderea riscului de fractură. Efectele secundare ale bifosfonaților includ febră, creșterea creatininei serice cu reducerea funcției renale, hipocalcemie, dezvoltarea ***osteonecrozei de maxilar și/sau mandibulă***. Înainte de începerea tratamentului cu bifosfonați pentru neoplazii maligne, se recomandă efectuarea unei evaluări stomatologice, iar pe durata tratamentului se recomandă, pe cât posibil, să se evite extracțiile dentare, deoarece chirurgia dentară poate agrava osteonecroza de maxilar (a se vedea Capitolul 6.4).

Scanned with OKEN Scanner

Ca **antivomitive**, sunt eficace inhibitorii receptorilor serotoninergici 5HT3, reprezentați de **ondansetron** și **granisetron**, care se pot administra oral (sub formă de comprimate) sau injectabil. Se mai pot utiliza uneori **haloperidolul** și **metoclopramidul**.

Pentru combaterea durerilor neoplazice, se folosesc **unele analgezice nesteroidiene** și mai ales **analgezice opioide**. Alegerea analgezicelor trebuie corelată cu intensitatea durerii și indirect cu severitatea neoplaziei. Pentru durerile de intensitate mai redusă se utilizează **paracetamol**, uneori **ketonal**, **diclofenac**, **dihidrocodeină** și **tramadol**. **Asocierile medicamentoase** de tip paracetamol-dihidrocodeină sau paracetamol-tramadol sunt avantajoase pentru că se produce potențarea efectului analgezic. Pentru durerile de intensitate crescută, se recurge la **preparate de morfină** (preferabil preparate orale), la **fentanyl** și mai rar la **metadonă** și **oxicodonă**.

Pentru medicul stomatolog, în afara problemelor legate de recunoașterea și tratarea reacțiilor adverse ale citostaticelor la nivelul cavității bucale, sunt importante și unele aspecte ce privesc **tratamentul tumorilor din sfera buco-maxilo-facială**. Acest tratament este de regulă complex, implicând asocierea tratamentului chirurgical cu cel chimioterapic și eventual radioterapic. Adesea, rolul primordial îl are tratamentul chirurgical, dar chimioterapia este în general indispensabilă sau poate constitui uneori unica metodă de tratament.

Administrarea citostaticelor în cazul tumorilor din sfera buco-maxilo-facială se poate face pe cale generală (intravenos sau per os, în funcție de substanța folosită) sau loco-regional prin injectare direct în artera care irigă tumora, obținându-se astfel creșterea eficienței acestora și reducerea reacțiilor adverse.

15.2. Medicamentele imunodepresive

Medicamentele imunodepresive sunt substanțe care **deprimă imunitatea prin inhibarea răspunsului umoral, a răspunsului celular și a memoriei imunologice**. Pot fi utilizate în **tratamentul unor boli autoimune** (boli de colagen, poliartrită reumatoidă, unele forme de hepatită), în **profilaxia rejetului de grefă** (la pacienți transplantați) sau a **„reacției grefă-contra-gazdă"**[1] care apare la pacienți cu transplant de măduvă osoasă.

Acțiunea medicamentelor imunodepresive nu este selectivă, iar toxicitatea marcată impune multă prudență. Utilizarea lor implică riscul unor infecții cu germeni

[1] Sindrom cu caracter acut sau cronic, caracterizat prin interacțiunea limfocitelor T și a anticorpilor din măduva transplantată cu celule ale primitorului, reperate ca antigene. Se manifestă prin leziuni cutanate, tulburări digestive, uneori afectare hepatică cu icter, eventual afectare pulmonară în cazul formei cronice.

Scanned with OKEN Scanner

oportuniști (condiționat patogeni), riscuri mutagene, cancerigene sau dismorfogene și teratogene (pentru citostaticele utilizate ca imunosupresoare).

Se utilizează ca imunosupresoare:

- *substanțe cu efect imunosupresor, lipsite de proprietăți citotoxice*: **ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus;**
- *alte substanțe cu efect imunosupresor* – **leflunomidă** și **teriflunomidă, hidroxiclorochină, pentostatină;**
- *unele citostatice*: **ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat; talidomidă și substanțe înrudite;**
- *anticorpi monoclonali;*
- *cortizoni*: **prednison, prednisolon, dexametazonă.**

Ciclosporina este o substanță de origine fungică cu efect imunodepresiv, fără proprietăți citotoxice de tipul chimioterapicelor anticanceroase. Acționează printr-un mecanism complex, care constă în inhibarea calcineurinei (fosfatază intracelulară implicată în activarea celulelor T) cu **inhibarea consecutivă a limfocitelor T** (îndeosebi a celor de tip helper) și inhibarea producerii interleukinei 2. Este utilizată ca imunosupresor în prevenirea rejetului de grefă și a „reacției grefă-contra-gazdă" (în cazul transplantului de măduvă) sau în tratamentul unor boli autoimune – psoriazis, artrită reumatoidă, sindrom nefrotic, dermatită atopică, uveită endogenă, pemfigoid bulos cu sau fără afectare orală, sindrom Behçet (caracterizat prin uveită și stomatită aftoasă). În mod curent, se administrează oral sau în perfuzie venoasă. În cazul ***lichenului plan oral*** se poate utiliza ca agent topic sub formă de ape de gură sau soluții uleioase.

Are **toxicitate relativ mare**, constând în efecte nefrotoxice (funcție de doză), neurotoxicitate (cefalee, depresie, convulsii) și hepatotoxicitate. Determină hipertensiune arterială la pacienții cu transplant renal (creșterea tensională nu pare legată de doză). Ca **reacții adverse** mai sunt posibile: hirsutism, tulburări digestive, tremor, creșterea riscului de apariție a limfomului sau a altor neoplazii, ***hipertrofie gingivală***.

Hipertrofia gingivală se caracterizează prin acantoză, hipertrofia țesutului epitelial și conjunctiv (creșterea numărului de fibroblaste, a cantității de substanță amorfă și a componentei fibroase) și infiltrație perivasculară cu celule T. Mecanismul de producere este încă neprecizat, dar se știe că apare selecția fibroblaștilor cu receptori pentru ciclosporină și posibil dezechilibru imunologic în raport cu citokinele. Apariția hipertrofiei gingivale se corelează cu existența unor concentrații foarte mari de ciclosporină în gingia hiperplazică (de zece ori mai mari decât concentrația plasmatică).

Ciclosporina poate determina numeroase interacțiuni medicamentoase, ceea ce face să fie dificil de mânuit terapeutic.

Tacrolimus este un antibiotic macrolidic cu mecanism de acțiune și proprietăți imunodepresive asemănătoare ciclosporinei, dar cu potență mai mare (mai activ de circa 100 de ori decât ciclosporina). Este indicat în prevenirea rejetului de grefă la pacienții cu transplant hepatic și în tratamentul unor afecțiuni autoimune refractare. S-a demonstrat că are efect antipsoriazic, probabil prin interacțiunea directă cu keratinocitele. Se administrează oral. Efectele adverse sunt asemănătoare cu ale ciclosporinei, exceptând hirsutismul și hipertrofia gingivală. Din cauza toxicității, nu se asociază cu ciclosporina. **Unguentul cu tacrolimus (Protopic)** este utilizat pentru tratarea dermatitei atopice la copii și adulți.

Scanned with OKEN Scanner

Ciclosporina și **tacrolimus** sunt considerate cele mai eficace imunosupresive, cel puțin în profilaxia și tratamentul rejetului de grefă în transplantul de organe solide și în cazul reacției „grefă-contra-gazdă" în transplantul de măduvă osoasă.

Sirolimus (cunoscut ca **rapamicină**) este analog structural al tacrolimusului. Mecanismul de acțiune este însă diferit. Se crede că sirolimus interferează cu semnalele de la receptorii factorului de creștere, cum ar fi receptorul pentru interleukină 2 (IL-2), inhibând proliferarea celulelor T. În plus, inhibă proliferarea celulelor B și producția de imunoglobuline. Sirolimus a fost utilizat singur sau asociat cu alte imunosupresoare (corticosteroizi, ciclosporină, tacrolimus și micofenolat de mofetil) pentru prevenirea respingerii grefelor de organ solid. Este folosit ca profilaxie și ca terapie pentru reacția „grefă-contra-gazdă" acută și cronică refractară la steroizi în cazul pacienților cu transplant medular. Este utilizat și în unele afecțiuni dermatologice sau în tratamentul uveo-retinitei (în combinație cu ciclosporină). Nu prezintă nefrotoxicitate, neurotoxicitate și nu determină hipertensiune arterială. Poate determina însă hiperlipidemie (dependentă de doză), anemie, leucopenie și trombocitopenie. Asocierea cu ciclosporina este posibilă, permițând scăderea dozelor de ciclosporină. Este cunoscut faptul că utilizarea stenturilor coronariene care eliberează sirolimus (stenturi farmacologic active) reduce riscul de restenozare datorită efectului antiproliferativ produs de sirolimus.

Everolimus este un compus mai nou care are același mecanism de acțiune cu sirolimus și eficacitate similară cu acesta la pacienții cu transplant de organe solide. Are însă timp de înjumătățire mai lung. Ca și sirolimusul, este folosit pentru realizarea stenturilor farmacologic active.

Tofacitinib (Xeljanz) inhibă enzimele JAK care stimulează hematopoieza și funcția celulelor imune ca răspuns la citokine sau la semnalizarea factorului de creștere. Este indicat în poliartrita reumatoidă (forme moderate până la severe), artrita psoriazică și colita ulcerativă.

Micofenolatul de mofetil este ester al acidului micofenolic. Acidul micofenolic este un inhibitor puternic, selectiv, necompetitiv și reversibil al inozin-monofosfat-dehidrogenazei și ca urmare inhibă sinteza *de novo* a nucleotidului guanozină. Deoarece proliferarea limfocitelor T și B este dependentă în mod critic de sinteza *de novo* a purinelor, în timp ce celelalte tipuri de celule pot utiliza căi alternative, acidul micofenolic determină efecte citostatice mai puternice asupra limfocitelor, decât asupra altor celule.

Micofenolatul de mofetil este utilizat în transplantul de organe solide – transplant renal, hepatic și cardiac.

Talidomida, substanță utilizată în tratamentul mielomului multiplu, asociază acțiune imunomodulatoare, antiinflamatoare și potențial antitumorală. Efectele sale ar putea fi determinate de inhibarea producerii în exces a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α) și supresia moleculelor de adeziune de la suprafața unor celule implicate în migrarea leucocitelor. În plus, inhibă angiogeneza și îmbunătățește imunitatea mediată celular. În afară de mielomul multiplu, este utilizată în tratamentul unor manifestări ale leprei și în unele manifestări cutanate ale lupusului eritematos.

Lenalidomida și **pomalidomida** sunt derivați ai talidomidei care au efect imunomodulator mai intens decât talidomida.

Scanned with OKEN Scanner

Alte substanțe cu efect imunosupresor

Inhibitori ai sintezei pirimidinei, reprezentați de **leflunomidă** și **teriflunomidă**.

Leflunomida este promedicament, iar **teriflunomida** este principalul metabolit activ al leflunomidei. Ambele inhibă reversibil enzima dihidro-orotat-dehidrogenază (enzimă mitocondrială), care este implicată în sinteza pirimidinei, ceea ce determină scăderea activității limfocitelor. În plus, au și activitate antiinflamatoare. **Leflunomida** este activă pe cale orală și este aprobată deocamdată doar pentru tratamentul artritei reumatoide. **Teriflunomida** este utilizată în tratamentul unor forme de scleroză multiplă.

Hidroxiclorochina este un agent antimalaric cu proprietăți imunosupresoare. Mecanismul de acțiune nu este cunoscut exact. Se crede că scade activarea celulelor T și stabilizează membranele lizozomale. Concentrarea în veziculele acide intracelulare și creșterea pH-ului din interiorul acestora pot explica acțiunea antimalarică și antireumatică. A fost utilizată atât pentru tratarea, cât și pentru prevenirea „sindromului grefă-contra-gazdă" după transplant medular. Se utilizează uneori în tratamentul poliartritei reumatoide.

Pentostatina este un inhibitor al adenozin-dezaminazei și a fost utilizat în principal ca agent antineoplazic. Acum este frecvent utilizată pentru tratarea reacției „grefă-contra-gazdă" rezistentă la steroizi, apărută după transplant de celule stem sau în pregătirea pentru transplant.

Citostatice utilizate ca imunosupresoare

Anumite citostatice administrate în doze mici, pe perioade relativ lungi, se utilizează ca imunosupresoare. Au în general reacții adverse mai rare și mai puțin grave, fără a se exclude însă riscurile cancerigene, dismorfogene și teratogene.

Ciclofosfamida, compus din categoria agenților alchilanți, administrată în doze mici sau medii pe timp îndelungat, este utilă în tratamentul unor afecțiuni autoimune sau în prevenirea rejetului de grefă.

Azatioprina, citostatic din categoria analogi ai purinelor, este de fapt **utilizată doar ca imunosupresor**, singură sau în asociere cu glucocorticoizi. Se comportă ca un promedicament, transformându-se în mercaptopurină, care este un antimetabolit. **Azatioprina** și **mercaptopurina** sunt utilizate în transplantul de organe (transplant renal, hepatic și cardiac) și în tratamentul unor afecțiuni de tip autoimun (glomerulonefrită, lupus eritematos sistemic cu afectare renală, unele cazuri de artrită reumatoidă, boală Crohn, scleroză multiplă, purpură trombocitopenică idiopatică rezistentă la alte tratamente). Efectul toxic al azatioprinei și mercaptopurinei constă în inhibarea măduvei osoase (manifestată ca leucopenie, uneori ca anemie și trombocitopenie). La doze mari, poate determina iritația pielii, febră, greață și vărsături, uneori diaree. Afectarea hepatică apare ocazional, în special la pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă.

Metotrexatul, analog al acidului folic, cu proprietăți citostatice, este util ca imunosupresor la pacienții cu transplant de măduvă, în artrita reumatoidă, ca antiproliferativ în forme severe de psoriazis și în tratamentul "reacției grefă-contra-gazdă".

Scanned with OKEN Scanner

Alți agenți citotoxici, reprezentați de **vincristină** și **citarabină**, au și proprietăți imunosupresoare. **Dactinomicina** a fost utilizată în cazuri de respingere iminentă a transplantului renal.

Anticorpi monoclonali

Anticorpii monoclonali reprezintă o categorie de substanțe care s-a dezvoltat rapid în ultimii ani. Sunt în general anticorpi de tip IgG care se leagă specific de o anumită structură din organismul uman. Ca urmare, fie împiedică respectiva structură să își exercite funcția, fie produce liza celulei pe suprafața căreia s-a fixat.

Primii anticorpi monoclonali s-au realizat pe limfocitele de șoareci – au fost denumiți *anticorpi murini*. Apoi, s-au realizat *anticorpi himerici* – care au fracțiunea Fab de natură murină iar fracțiunea Fc de natură umană. Ulterior, s-au realizat *anticorpi umanizați* (conțin 90% proteină umană) și anticorpi umani (conțin 100% proteină umană).

Ca urmare, a devenit necesară o standardizare a denumirii anticorpilor monoclonali. În general, aceste substanțe au sufixul **mab** (de la *monoclonal antibody*). Dacă sunt anticorpi umanizați, sufixul devine „zumab" (zu, urmat de mab), iar dacă sunt anticorpi umani devine „umab" (u, urmat de mab). Pentru anticorpii himerici, sufixul este „-imab" sau „-ximab".

În funcție de mecanismul pe care îl interferează și de indicația terapeutică, anticorpii monoclonali se pot grupa în **anticorpi monoclonali utilizați ca medicamente anticanceroase** și **anticorpi monoclonali cu alte utilizări.**

Anticorpii monoclonali utilizați ca medicamente anticanceroase

Sunt compuși utilizați în tratamentul anumitor neoplazii, reprezentând de fapt citostatice cu mare specificitate de acțiune (a se vedea capitolul 15.1.6).

Rituximab – anticorp monoclonal himeric de tip IgG1, utilizat în tratamentul limfoamelor non-Hodgkiniene și în poliartrita reumatoidă.

Ibritumomab – anticorp murin de tip IgG1 marcat cu indiu (utilizat în scop diagnostic – în limfoame non-Hodgkiniene) sau marcat cu ytriu (este utilizat în tratamentul unor limfoame non-Hodgkiniene).

Bevacizumab – anticorp monoclonal umanizat obținut prin tehnologia ADN recombinant; se utilizează în tratamentul cancerului metastatic de colon, rect, sân, rinichi, plămân (cu excepția cancerului pulmonar cu celule mici).

Cetuximab (Erbitux) – anticorp monoclonal himeric – utilizat în cancerul cu celule scuamoase al capului și gâtului și în cancerul colorectal metastatic care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (EGFR).

Trastuzumab (Herceptin) – anticorp monoclonal umanizat IgG1 recombinant – utilizat în cancerul de sân metastatic și în cancerul de sân incipient HER2 pozitiv (după tratament chirurgical, chimioterapie și radioterapie).

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal de tip IgG1 umanizat, aprobat inițial pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B și ulterior pentru tratamentul pacienților cu scleroză multiplă recidivantă.

Scanned with OKEN Scanner

Panitumumab este anticorp monoclonal cu lanț ușor IgG2 kappa complet uman, utilizat în tratamentul cancerului colorectal metastatic cu expresie EGFR și progresie a bolii după chimioterapie.

Anticorpi monoclonali cu alte utilizări

Anticorpi monoclonali cu alte utilizări sunt anticorpi cu diferite indicații terapeutice, care depind la rândul lor de procesul funcțional interferat de către respectivul anticorp monoclonal.

Abciximab este un anticorp monoclonal himeric de tip IgG care se leagă de receptorul glicoproteinei IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) și de receptorul pentru vitronectină, blocând cascada de generare a trombinei și agregarea trombocitelor. Este indicat ca adjuvant, în asociere cu aspirină și heparină, la pacienți cu intervenție coronariană percutanată (angioplastie) pentru prevenirea complicațiilor ischemice cardiace.

Denosumab este un anticorp monoclonal IgG2 uman specific pentru RANKL uman (activator receptor al ligandului factorului nuclear kappa B, implicat în controlul regenerării și remodelării oaselor). Prin legarea de RANKL uman, **denosumab** inhibă maturarea osteoclastelor și consecutiv inhibă resorbția osoasă. Este indicat pentru tratamentul osteoporozei cu risc crescut de fractură la femeile în postmenopauză, la bărbați cu cancer de prostată și risc crescut de fractură și la pacienți cu tratament îndelungat cu glucocorticoizi și pierdere consecutivă de masă osoasă.

Daclizumab este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat care se leagă de receptorul pentru interleukina 2 (IL-2), având astfel efect imunosupresor. Este indicat pentru profilaxia rejetului acut de grefă în transplantul renal, singur sau în asociere cu ciclosporină și glucocorticoizi.

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant anti-IgE, utilizat în tratamentul astmului alergic care nu răspunde la corticosteroizii inhalatori. Este aprobat și pentru urticarie cronică.

Reslizumab leagă și neutralizează activitatea biologică a IL-5 (interleukina 5), suprimând astfel producerea și supraviețuirea eozinofilelor. Este aprobat pentru pacienții adulți cu astm și eozinofilie severă.

Mepolizumab se leagă, de asemenea, de IL-5 și inhibă selectiv inflamația la pacienții cu astm și eozinofilie severă.

Ranibizumab este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de factorul de creștere vascular A uman (VEGF-A). Previne formarea de vase noi de sânge prin blocarea receptorului VEGF-A. Ranibizumab se administrează prin injecție intravitroasă la pacienții cu degenerescență maculară neovasculară legată de vârstă sau cu edem macular diabetic.

Cortizonii ca medicație imunosupresoare

Cortizonii (prednison, prednisolon, dexametazonă) în doze mari sunt utili în tratamentul bolilor autoimune și în prevenirea rejetului de grefă, asociindu-se adesea cu alte imunosupresoare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

16. DEZINFECTANTELE, ANTISEPTICELE ȘI STERILIZANTELE

Dr. Oana Andreia Coman

Antisepticele și dezinfectantele sunt substanțe antimicrobiene cu acțiune toxică nespecifică si neselectivă asupra tuturor microorganismelor (bacterii, fungi, forme vegetative ale acestora și spori). Se produc alterări ireversibile ale componentelor celulare, atât ale celulelor microbiene, cât și ale organismului-gazdă. De aceea, ele se folosesc pentru sterilizarea sau dezinfectarea mediului, a instrumentarului medical, a suprafețelor și a mobilierului sau în aplicații externe pe tegumente și mucoase.

Distrugerea fizică și chimică a microorganismelor se poate face prin diferite procedee, cum ar fi:

- **antisepsia,** care constă în aplicarea unui agent antiseptic pe un țesut viu în scopul prevenirii unei infecții;
- **decontaminarea,** ce presupune distrugerea sau reducerea marcată a numărului sau activității unor microorganisme;
- **dezinfecția,** care este un procedeu chimic sau fizic prin care se distrug majoritatea microbilor sau virusurilor, dar nu și sporii, de pe suprafețe neînsuflețite;
- **sterilizarea,** care este un proces ce are drept scop uciderea sau îndepărtarea tuturor tipurilor de microorganisme, inclusiv spori și chiar virusuri, cu o foarte redusă probabilitate de supraviețuire;
- **pasteurizarea,** care este un proces ce omoară microorganisme nesporulate prin intermediul apei fierbinți sau a vaporilor, la temperaturi de 65-100^{0}C.

Substanțele dezinfectante sunt agenți chimici cu putere mare de inhibiție și chiar omorâre a microorganismelor. Din cauza toxicității mari, se utilizează doar în aplicații pe suprafețe neînsuflețite (instrumentar, mobilier, podele etc.).

Antisepticele sunt de fapt niște dezinfectante mai slabe, mai puțin concentrate, care din cauza toxicității relativ mici asupra celulelor organismului-gazdă pot fi aplicate direct pe tegumente, mucoase sau plăgi.

Sterilizantele omoară atât celulele bacteriene vegetative, cât și sporii, atunci când sunt aplicate pe materialele care urmează a fi decontaminate, pe perioade de timp și la temperaturi adecvate.

În ansamblu, toate metodele expuse anterior urmăresc prevenirea infecțiilor prin reducerea numărului de organisme cu potențial infecțios. Aceste metode diferă între ele atât prin modalitățile de realizare sau prin substanțele folosite, cât și prin intensitatea efectului antiinfecțios (omorâre, îndepărtare sau diluare a germenilor). Toate acestea pot fi practic reunite sub termenul generic de **metode de dezinfecție.**

În general, dezinfecția poate fi realizată prin aplicarea de agenți chimici sau utilizarea unor agenți fizici, cum ar fi radiațiile ionizante, căldura umedă sau uscată și aburul supraîncălzit (autoclavare la 120^{0}C), în scopul uciderii microorganismelor. Se utilizează frecvent o combinație de mai mulți agenți, cu adăugarea uneori chiar a detergenților. Prevenirea infecției se poate face și prin spălare, care diluează potențialul infecțios al microorganismelor sau prin folosirea unei așa-zise bariere mecanice (mănuși, condom, mască de protecție), care previn intrarea agentului patogen în contact cu organismul-gazdă.

Spălarea mâinilor cu apă și săpun sau chiar cu detergenți este cea mai importantă metodă de prevenire a transmiterii infecțiilor de la o persoană la alta sau din regiuni cu o încărcătură microbiană mare (gură, nas, anus) la zone cu potențial de infectare (plăgi etc.). Această metodă se folosește și pentru dezinfecția preoperatorie a mâinilor chirurgilor sau pentru zona tegumentară ce urmează a fi incizată.

Utilizarea antisepticelor, a dezinfectantelor și a sterilizantelor prezintă și unele **reacții adverse**, legate de toxicitatea lor pe termen scurt sau lung, prin acumulare. Ele se pot contamina cu microorganisme rezistente (spori, *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*) și pot astfel transmite infecții. Majoritatea antisepticelor topice interferează în grade diferite cu procesul de vindecare a rănilor. Simpla spălare cu apă și săpun este mai puțin dăunătoare plăgilor decât antisepticele. Antibioticele topice cu spectru îngust de activitate și toxicitate redusă (ex. bacitracina, mupirocina, neomicina) pot fi utilizate pentru controlul temporar al creșterii bacteriene și sunt în general preferabile antisepticelor.

În continuare, sunt prezentate **principalele clase chimice de antiseptice, dezinfectante și sterilizante.**

Alcoolii utilizați frecvent pentru antisepsie și dezinfecție sunt **etanolul (alcoolul etilic), izopropilalcoolul** și **cloroformul.** Ei sunt folosiți și ca mediu de diluție în asociere cu alți agenți antimicrobieni insolubili în apă, cum ar fi iodurile (alcool iodat), fenolii (clorhexidină), aldehidele (formaldehidă) etc. Acționează rapid și omoară bacterii în stare vegetantă, *Mycobacterium tuberculosis*, fungi și inactivează virusuri lipofile. Alcoolii au în plus și efecte astringente, revulsive, anhidrotice (reducerea transpirației) și anestezice locale. Concentrația bactericidă optimă este de 60-90% în soluție apoasă. Acționează probabil prin denaturarea și precipitarea proteinelor bacteriene. Acest mecanism de acțiune le reduce eficiența antimicrobiană în prezența resturilor organice (sânge, salivă). Proteinele precipitate învelesc microorganismele și le protejează de expunerea la acțiunea distructivă a alcoolilor. Aceștia nu se pot utiliza ca substanțe sterilizante, deoarece nu omoară sporii infecțioși, nu sunt activi pe virusurile hidrofile și nu au acțiune reziduală lungă, fiindcă se evaporă complet în timp scurt. Alcoolii pot fi utili în situațiile în care nu este posibilă spălarea suprafețelor tegumentare cu apă și săpun. Utilizarea șervețelelor impregnate cu alcool sau a loțiunilor alcoolice, eventual îmbogățite cu agenți emolienți pentru a reduce efectul de uscare cutanată, poate reduce transmisia

Scanned with OKEN Scanner

bacteriilor patogene nosocomiale, fiind o metodă foarte bună de decontaminare a mâinilor. Totuși, aceste soluții alcoolice nu sunt eficiente pe sporii de *Clostridium difficile*, utilizarea apei și a săpunului fiind obligatorie în acest caz. Soluțiile alcoolice, fiind ușor inflamabile, trebuie lăsate să se evapore înainte de efectuarea unor terapii electrice (electrocauterizare, electrochirurgie sau laser).

În medicina dentară, alcoolul etilic se folosește pentru reducerea durerii pulpei dentare expuse și pentru sterilizarea cavităților. Glicerina este un alt alcool care se folosește în amestec cu apa sau cu acidul boric (borax) și cu antimicotice (nistatina) pentru antisepsia mucoasei bucale. Cloroformul se utilizează pentru îndepărtarea reziduurilor din cavități și canale și în concentrații mari (soluție 50% timol în cloroform) pentru sterilizarea cavităților.

Fenolii

Agenții fenolici sunt utilizați în mixturi (o-fenil-fenol, o-benzil-p-clorofenol, amilfenol). Unii sunt derivați din distilate de gudron de huilă (cresoli, xilenoli). Produc frecvent iritații cutanate și se pot absorbi la nivel cutanat. Acționează prin distrugerea pereților celulari și a membranelor bacteriene, prin precipitarea proteinelor și inactivarea enzimelor. Sunt bactericide și fungicide și pot inactiva virusuri lipofile. Nu acționează pe spori. Efectul antimicrobian se păstrează chiar și în prezența materialelor organice (sânge, resturi tisulare etc.), motiv pentru care sunt utili chiar și atunci când nu s-a reușit completa îndepărtare a țesuturilor sau a detritusurilor.

Dezinfectanții fenolici sunt utilizați pentru decontaminarea suprafețelor exterioare „tari" în spitale și laboratoare (paturi, podele etc.). Nu se utilizează în secțiile de nou-născuți și pediatrie.

Fenolul a fost primul folosit, în soluție 1-5%, dar este destul de citotoxic, putând provoca gangrenă apicală dacă se utilizează în tratamentul endodontic. Se poate folosi în amestec cu eugenolul, un alt derivat fenolic, pentru prepararea pastei de obturație provizorie și în diverse diluții în soluții apoase pentru devitalizarea pulpei dentare la dinții de lapte.

Crezolul este un amestec de trei izomeri ai metilfenolului și este de 3 până la 10 ori mai activ ca antimicrobian decât fenolul, dar la fel de toxic. Are și efect anestezic local. În ***medicina dentară***, se utilizează pentru tratarea infecțiilor pulpare și ca antiseptic pe canalele dentare, în diferite amestecuri.

Eugenolul și guaiacolul au efecte antimicrobiene slabe dar sunt utile pentru proprietățile lor anestezice rapide. Eugenolul este componentul principal din multe paste de dinți calmante (desensibilizante) și este principiul activ (80%) din uleiul de cuișoare. În amestec cu oxidul de zinc, se folosește pentru obturarea pulpei dentare expuse dureroase. Contactul prelungit al eugenolului cu țesutul, așa cum se întâmplă în prepararea canalelor radiculare, poate duce la alterări tisulare severe, fără a provoca durere, datorită efectelor sale anestezice locale.

Hexaclorofenul este un bisfenol cu efect bacteriostatic în principal pe bacteriile Gram-pozitive, motiv pentru care se utilizează ca antiseptic tegumentar, fiind prezent în majoritatea săpunurilor chirurgicale sau antiseptice în concentrații de maxim 0,1%. În ***medicina dentară***, se utilizează ca antiseptic, în componența unor paste de dinți sau ape de gură.

Scanned with OKEN Scanner

Clorhexidina este o bisguanidă cationică foarte greu solubilă în apă. Se utilizează ca antiseptic sub formă de **clorhexidină digluconat (Betasept)** în soluție apoasă 2-4%. Este activă pe bacterii în stare vegetativă, pe micobacterii, pe coci Gram-pozitivi și mai puțin pe bacili; de asemenea, inhibă germinarea sporilor. Este moderat activă pe fungi și virusuri. Se fixează pe membranele bacteriene, determinând practic scurgerea moleculelor mici și precipitarea proteinelor citoplasmatice. Este activă într-un pH acid (5,5-7). Față de alcooli, acționează mai lent, dar cu o persistență mai mare, având o acțiune bactericidă echivalentă acestora. Se utilizează în concentrații de 2-4% sau 0,5% în soluții alcoolice 70%. În ***medicina dentară***, se utilizează soluții de 0,2% sub formă de ape de gură, având un efect de lungă durată prin legarea de țesuturile tari și moi din cavitatea orală. Se folosește de două ori pe zi, fiind utilă pentru reducerea plăcii dentare și combaterea gingivitelor. Ca reacții adverse, la nivel cutanat are o slabă acțiune sensibilizantă sau iritantă. Toxicitatea orală este slabă, deoarece se absoarbe puțin din tractul intestinal. Totuși, poate produce pătarea dinților și a limbii, modificarea simțului gustativ și o creștere a riscului de formare a calculilor. Prezintă toxicitate pe sistemul nervos, motiv pentru care nu se utilizează în neurochirurgie sau în ORL.

Halogenii sunt o altă clasă importantă de antiseptice si dezinfectante utilizate pe scară largă în practica medicală.

Iodurile sunt puțin toxice și necorozive. Nu sunt inhibate de prezența compușilor organici și posedă un spectru larg de activitate. Din aceste motive, pot fi considerate agenții antimicrobieni ideali.

Tinctura de iod conține 2% iod și 2,4% iodură de sodiu în alcool. Este cel mai activ antiseptic pentru pielea intactă. Are diferite utilizări în medicina dentară: ca antiseptic local, în stomatite, gingivite, pe canalele dentare, în aplicații locale pe suprafața dinților pentru a evidenția prezența plăcii bacteriene și a dentinei cariate. Există și soluția Lugol (soluție apoasă de iod 5% cu iodură de potasiu 10%) care se folosește diluată pentru tratarea stomatitelor. În general, aceste soluții apoase iodate produc frecvent reacții de hipersensibilizare locală și pătează pielea sau lenjeria.

Iodoforii conțin iod în complex cu un agent surfactant, transportor, ca polivinil-pirolidona-povidon-iod (PVP). **Povidon-iodul** omoară rapid, în 15-30 de secunde, bacteriile vegetante, micobacteriile, fungii și virusurile lipofile, iar după expunere prelungită omoară și sporii. Se utilizează ca antiseptic sau dezinfectant, în acest din urmă caz soluția conținând mai mult iod. Cantitatea de iod liber este redusă, dar acesta se eliberează lent pe măsură ce soluția se diluează conform indicațiilor producătorului. Povidon-iodul este mai puțin iritant și produce mai puține sensibilizări decât tinctura de iod. Este utilizat de rutină pentru spălarea mâinilor, înaintea procedurilor medicale sau chirurgicale. Nu are însă o acțiune la fel de persistentă ca a clorhexidinei. Povidon-iodul se află comercializat **(Betadină)** sub formă de ovule vaginale, unguent 10%, săpun chirurgical cu 7,5 mg PVP – iod/ml, soluție pentru gargarisme, picături oftalmice etc. În ***medicina dentară***, se folosește în tratamentul bolii parodontale, pentru reducerea încărcăturii bacteriene de la nivelul cavității bucale.

Clorul este un agent oxidant puternic și un dezinfectant universal, ce se condiționează sub formă de soluție 5,25% **hipoclorit de sodiu**, cu rol de albire a țesăturilor și dezinfecție a suprafețelor, apei și deșeurilor organice. Sunt necesare diluții variate în apă (1:10-1:100), cu timpi de expunere de 10-30 de minute,

Scanned with OKEN Scanner

pentru omorârea diferiților agenți patogeni. Înainte de aplicarea soluțiilor de clor pe suprafețele ce urmează să fie dezinfectate, acestea se vor curăța de urme de sânge, ser, fecale sau materiale proteice, deoarece ele inactivează clorul. Au dezavantajul că sunt corozive și au un miros pătrunzător, neplăcut. În ***medicina dentară***, se folosesc mai multe soluții pe bază de hipoclorit de sodiu: sol. Dakin diluată în stomatita ulcerativă acută, hipocloritul de sodiu 5% pentru irigarea canalelor, soluția 1% pentru curățarea protezelor și soluția 10% ca dezinfectant al instrumentarului. Hipocloritul de calciu se poate folosi pentru albirea dinților.

Alți compuși organici ce conțin clor sunt **dioxidul de clor** și **cloramina T sau B.** Se utilizează ca apă de gură (sol. 0,25%), în tratamentul endodontic (sol. 2-4%), pentru albirea dinților sau pentru spălarea protezelor dentare.

Fluorul este utilizat atât pe cale sistemică înainte de erupția dentară, cât și local posterupție, pentru acțiunea sa anticarie, care se datorează acțiunii bactericide directe asupra plăcii dentare, precum și stabilizării cristalelor de hidroxiapatită și stimulării odontoblastelor. Se utilizează sub formă de **fluorură de sodiu**, comprimate de 0,25 mg și 0,5 mg, și intră în compoziția pastelor de dinți sau a soluțiilor dentare de tratament local (a se vedea 6.3. „Fluorurile").

Detergenții sunt compuși tensioactivi cu grupări lipofile și hidrofile, putând fi anionici, cationici și neionici.

Compușii cuaternari de amoniu sunt detergenți cationici tensioactivi. Au efect bactericid prin inactivare enzimatică, denaturare proteică și ruperea membranelor celulare. Acționează și pe sporii bacteriilor și inactivează virusurile lipofile, nu și pe cele hidrofile. Sunt inactivați de detergenți anionici (săpunuri), de alți detergenți neionici, de ioni de calciu, magneziu, fier și aluminiu. Eficacitatea lor este mult scăzută de prezența puroiului sau a altor detritusuri organice. Sunt utilizați pentru **sanitizarea** suprafețelor (podele, bănci, mese etc.), care înseamnă reducerea încărcăturii microbiene pe o anumită suprafață până la un nivel acceptabil pentru menținerea sănătății publice.

Un exemplu de compus cuaternar de amoniu este **clorura de benzalconiu**, care se găsește condiționată sub formă de ovule, comprimate, capsule moi sau cremă vaginală, ultima în concentrație de 1,2%.

În medicina dentară, se utilizează **clorura de benzalconiu, cetrimida** sau **dequalinium** ca antiseptice în stomatite, gingivite ulcerative și candidoze bucale, precum și profilactic după anumite intervenții stomatologice. Soluțiile respective au un gust amar neplăcut și pot determina disconfort local, senzații de usturime ale limbii și chiar ulcerații orale.

Detergenții anionici sau săpunurile acționează similar detergenților cationici, având rol de curățare și emulsificare a lipidelor de pe suprafața pielii, cu formarea unei spume care include și bacteriile, care se îndepărtează prin clătire. Au acțiune bacteriostatică pe germenii Gram-pozitivi cutanați. Se pot utiliza și ***în medicina dentară***, ca antiseptice locale, sau intră în constituția unor paste de dinți. Dintre săpunuri, se folosesc **ricinoleatul de sodiu și laurilsulfonatul de sodiu.**

Aldehidele sunt reprezentate de **formaldehidă** și **glutaraldehidă** și sunt utilizate pentru dezinfecția și sterilizarea instrumentarului (fibre optice pentru

Scanned with OKEN Scanner

endoscopie, echipament pentru protezare respiratorie, hemodializoare, echipament stomatologic), care nu poate fi supus la temperaturi înalte în autoclave. Nu corodează metalul, plasticul sau cauciucul. Acționează prin alchilarea proteinelor și acizilor nucleici, cu afectarea sintezei proteice și a ADN-ului sau ARN-ului microorganismelor.

Formaldehida este disponibilă sub formă de soluție apoasă 40% (formol) sau sub formă de vapori, rezultați prin volatilizarea soluției. Glutaraldehida se găsește sub formă de soluții 2%, care se alcalinizează la pH 7,4-8,5 pentru activare. Sub formă activată, este bactericidă, sporicidă, fungicidă și virucidă pentru virusuri hidrofile și lipofile. Soluțiile activate au un timp de înjumătățire de 14 zile, după care activitatea scade. Formaldehida are un miros înțepător caracteristic și este foarte iritantă pentru mucoasa respiratorie și ochi. Are și potențial carcinogen, motiv pentru care expunerea profesională trebuie controlată (utilizare de mănuși, măști, ochelari de protecție, aerisire permanentă).

Orto-ftaldehida este un sterilizant chimic de tip fenol-dialdehidă cu un spectru de activitate comparabil cu al glutaraldehidei, dar cu efecte mai favorabile (efect în 12 minute, nu necesită activare, este mai puțin iritantă și toxică). Este indicată tot pentru sterilizarea și dezinfectarea instrumentarului medical.

***În medicina dentară*, formaldehida** se utilizează în prezent destul de rar, ca pansament de canal împreună cu crezolul (formacrezol) sau în tratamentul stomatitelor (soluție 0,2-1% în glicerină). **Glutaraldehida**, care este mai puțin toxică, se folosește în compoziția pastelor de canal.

Agenții oxidanți

Prin electroliza sării se obține o mixtură de oxidanți (acid hipocloros și clor – **apa oxigenată**) cu proprietăți dezinfectante și sterilizante puternice – efect bactericid, fungicid, tuberculicid și sporicid. Este suficient un contact de 10 minute cu instrumentarul medical pentru a obține o dezinfecție de calitate. În plus, soluția nu este toxică și nici iritantă.

Compușii peroxigen. Peroxidul de hidrogen și **acidul peracetic** au o activitate antimicrobiană intensă și cu spectru larg pe bacterii, inclusiv anaerobe, virusuri și fungi. Sunt agenți oxidanți puternici utilizați în primul rând ca sterilizanți și dezinfectanți. Au avantajul că au efect rapid, iar produșii de degradare sunt netoxici. Durata acțiunii este scurtă.

Peroxidul de hidrogen eliberează în momentul descompunerii radicali hidroxil, care sunt responsabili de efectul bactericid primar la nivel tisular, prin afectarea membranelor lipidice, a ADN-ului, precum și a altor componente ale celulei bacteriene. Acești agenți se mai numesc și agenți oxidanți, deoarece eliberează oxigen molecular. Pe lângă efectul antimicrobian, peroxidul de hidrogen este un agent debridant eficient, având rol de a trata ulcerațiile țesuturilor moi, cu înlăturarea detritusurilor din plăgi; posedă în plus și un efect hemostatic local, util în oprirea sângerărilor capilare. Microorganismele care posedă enzime de tip catalaze și peroxidaze, așa cum sunt cele din țesuturile și fluidele periodontale, degradează peroxidul de hidrogen, rezultând apă și oxigen, care sunt lipsite de efect antimicrobian.

Scanned with OKEN Scanner

Ca dezinfectant, peroxidul de hidrogen se poate utiliza pentru dezinfecția apei, a instrumentarului de plastic, a implantelor din rășini acrilice, a lentilelor de contact sau a recipientelor de carton pentru lapte și sucuri. Se utilizează sub formă de soluții în concentrații variate sau sub formă de vapori.

Acidul peracetic se prepară din peroxid de hidrogen 90%, acid acetic și acid sulfuric, ca și catalizator. Se utilizează în soluții diluate și este transportat în containere speciale. Este mai activ ca sporicid și bactericid decât peroxidul de hidrogen, fiind utilizat în special ca dezinfectant.

Metalele grele, utilizate din ce în ce mai rar ca dezinfectante, sunt **mercurul** și **argintul.**

Mercurul este o substanță cu potențial toxic ridicat, iar **tiomersalul** produce frecvent sensibilizare. Acesta se folosește în concentrații de 0,001-0,004% ca agent conservant pentru vaccinuri și seruri. Boratul fenilmercuric **(Fenosept)** se folosește sub formă de comprimate pentru supt ca antiseptic pe mucoasa bucală, fiind activ pe bacterii, virusuri, ciuperci și protozoare. O altă sare organică de mercur este **dibromohidroximercurifluoresceina (mercurocrom)**, soluție 1-5%, utilizată pentru spălături bucale sau pentru tratarea ulcerelor aftoase.

Sărurile organice de **argint** sunt bactericide puternice. **Nitratul de argint 1/1.000** a fost utilizat pentru profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născuți, în prezent fiind înlocuit de unguente cu antibiotice. În ***medicina dentară***, se folosește nitratul de argint în soluții diluate pentru tratarea ulcerațiilor aftoase sau de altă cauză, datorită efectului astringent și antiseptic. Totuși, utilizarea sa este mult redusă, deoarece întârzie cicatrizarea și alterează morfologia celulară. Azotatul de argint solid, sub formă de creioane sau soluție 10%, poate fi util pentru cauterizarea unor polipi gingivali sau pentru necrozarea unor țesuturi suprainfectate. **Sulfadiazina argentică** eliberează lent argintul din combinația cu o sulfamidă, fiind utilă pentru prevenirea suprainfecției plăgilor post-arsură și a escarelor (preparate comerciale **Dermazin, Regen AG** – cremă cu 1% sulfadiazină argentică).

Compușii cu **zinc** sunt reprezentați de **sulfatul de zinc**, soluție 0,2-2%, util ca antiseptic și astringent în tratamentul ulcerațiilor orale, și de **clorura de zinc**, care se utilizează sub formă solidă pentru cauterizări superficiale și sub formă de soluție 0,2-2% în compoziția unor ape de gură.

Coloranții au un efect slab bacteriostatic. Mai des utilizați sunt violetul de gențiană (sol. 2%) sau albastrul de metilen (sol. 1%), cu acțiune antiseptică pe piele și mucoase. **Hexetidina (Hexoral)** este activă pe bacterii Gram-pozitive și pe *Candida*, fiind folosită sub formă de soluție 0,1% și comprimate pentru supt. **Ambazona (Faringosept)** este un antibacterian eficient, utilizat sub formă de comprimate pentru supt. Ultimele două sunt utilizate profilactic și curativ, ca antiseptice, în infecții buco-faringiene, angine, stomatite, gingivite sau după extracții dentare.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

17. ASPECTE LEGISLATIVE PRIVIND RESPONSABILITATEA MEDICALĂ LA ADMINISTRAREA DE MEDICAMENTE ÎN STOMATOLOGIE

Dr. Costescu Mihnea

Există mai multe teorii prezente care pot da naștere la procese de către potențiali reclamanți împotriva profesioniștilor din domeniul sănătății.

Legea contractelor în sistemul de sănătate nu este o garanție de rezultat, ci un contract de diligență.

De exemplu, administrarea unei anestezii locale sau a unei proceduri subsecvente ar trebui să asigure absența percepției durerii. Dat fiind că durerea este subiectivă, apariția unei posibile reclamații în stomatologie este foarte rar întâlnită.

În cazul teoriei penale, în cazul existenței unei plângeri a unui pacient, parchetul face cercetările necesare. Un profesionist în domeniul sănătății nu poate fi trimis în judecată dacă fapta nu întrunește cumulativ existența unei obligații, că a existat o încălcare a obligației, că a existat un prejudiciu și comportamentul profesionistului a provocat prejudiciul.

Este necesar ca între aceste 4 elemente să existe de asemenea o relație de cauzalitate.

De exemplu, dacă medicul administrează pacientului un medicament la care acesta este alergic și pacientul dezvoltă șoc anafilactic, fapta poate fi considerată neglijență numai dacă medicul sau stomatologul aveau cunoaștere despre alergia pacientului la medicamentul respectiv.

În general, datoria apare atunci când un profesionist al sănătății interacționează în mod direct cu un pacient.

Comportamentul medicului reclamat se raportează la standardul comunității profesionale respective sau/și la literatura medicală de specialitate. Se așteaptă ca un medic sau stomatolog să fie la curent cu datele actuale din literatură, cum ar fi complicațiile apărute, raportate sau nu, la administrarea de anestezice locale.

Articolele din literatura de specialitate pot veni cu sugestii preventive și vor revizui opțiunile de tratament.

Faptul că un înscris acceptat recomandă o altă conduită decât cea pe care furnizorul de servicii medicale a folosit-o nu este neapărat o încălcare a obligației. De exemplu, consumul unor medicamente, altfel decât cel prevăzut în R.C.P. (Rezumatul caracteristicilor produsului) nu constituie neapărat o încălcare a obligației, fiind acceptabil din punct de vedere legal. O parte din acest raționament poate include o analiză beneficiu-risc a diferitelor opțiuni de tratament pentru un anumit pacient.

Nu există un singur plan de tratament posibil pentru tratarea unei anumite situații. Pot exista mai multe planuri de tratament viabile și toate pot fi în cadrul standardului de îngrijire, cum ar fi opțiunea de a alege diferite formulări anestezice locale pentru o procedură.

Existența unui prejudiciu fizic nu reprezintă întotdeauna un malpraxis. Administrarea anestezicelor locale este o practică ce poate conduce la apariția unor aspecte ale răspunderii medicale. De cele mai multe ori, complicațiile apărute ca urmare a administrării de anestezice locale apar fără nici o vină din partea administratorului de anestezic local. În aceste situații, cele mai multe complicații sunt încă previzibile și, deoarece sunt previzibile, stomatologul rezonabil trebuie să fie conștient de tratamentul optim imediat și pe termen lung pentru complicațiile apărute ca urmare a administrării anestezicelor locale.

Atunci când apar complicații prevăzute sau neprevăzute, medicul stomatolog trebuie să poată acționa într-un mod rezonabil pentru a aborda aceste evenimente nefavorabile.

Consimțământul este absolut necesar. În esență, consimțământul presupune explicarea avantajelor și dezavantajelor diferitelor proceduri de tratament pacientului, inclusiv a beneficiilor și riscurilor lipsei tratamentului. De multe ori planificarea tratamentului va avea ca rezultat mai multe opțiuni viabile care pot fi recomandate de medic. Pacientul ia o decizie în cunoștință de cauză cu privire la opțiunea preferată de pacient. Consimțământul pentru procedură trebuie exprimat în scris.

În cazul în care se tratează persoane cu deficiențe mintale sau copii mai mici de vârsta majoratului este necesar acordul reprezentantului legal.

Când pacientul este tratat în condiții de urgență (pacient în comă, șoc etc.) consimțământul este implicit, sau când este posibil, luat de la un tutore sau rudă de gradul I.

Uneori administrarea de anestezice locale se poate face pentru anumite proceduri diagnostice sau terapeutice, cum ar fi diagnosticul diferențial sau tratamentul sindroamelor dureroase faciale atipice, stabilind astfel administrarea anesteziei locale ca act diagnostic și terapeutic în sine.

În cele din urmă, administrarea de anestezice locale implică injectarea, ceea ce poate deteriora starea unui pacient, motiv pentru care necesită consimțământ.

Când apare orice reacție nedorită, inclusiv în timpul administrării anestezicelor locale, este de dorit ca respectiva complicație să fie tratată în echipă.

Dozele de anestezice locale administrate pacienților sunt cel mai bine exprimate în miligrame și nu în mililitri, capsule, fiole, cartușe etc. Trebuie să se țină seama de

Scanned with OKEN Scanner

greutatea pacientului, de istoricul medical, în special de bolile cardiovasculare și de existența unei eventuale alergii anterioare. Prezența infecției acute sau cronice și administrarea concomitentă a altor medicamente pot modifica recomandările din R.C.P. pentru dozele de anestezie locală.

Este esențial ca dozarea anesteziculului local și a vasoconstrictorului conținut să fie corect realizată, în caz contrar pacientul va primi îngrijiri medicale sub standardul de îngrijire.

Supradozajul poate apărea fără o eroare a medicilor stomatologi la un pacient cu hipersensibilitate nediagnosticat anterior sau la un pacient care prezintă un istoric medical incomplet. Injectarea intravasculară poate apărea chiar și cu aspirație negativă judicioasă și după injectare lentă și poate duce la supradozare.

În general, supradozarea duce inițial la fenomene de excitare nervos centrală, apoi la deprimare nervos centrală.

Evaluarea rapidă și precisă a supradozării este foarte benefică, spre deosebire de un diagnostic întârziat. Este de preferat să se trateze sincopa secundară unei supradozări a anesteziculului local decât stopul cardiac, care poate urma unei sincope tratate necorespunzător.

Diagnosticul este uneori dificil pentru că în soluția anestezică se găsesc mai multe substanțe medicamentoase (de exemplu, lidocaină și epinefrină). Este important ca medicii să fie pregătiti să gestioneze supradozajul.

În ceea ce privește alergiile, acestea nu sunt dependente de doză, sunt rare, dar pot avea manifestări grave (șoc anafilactic). Pentru a minimiza riscul unei alergii la administrarea de anestezice locale este necesară o anamneză cât mai detaliată. Raportarea inexactă a alergiei legate de medicamente nu este rară. Se recomandă să nu se adauge alte substanțe medicamentoase în soluția de anestezic local, așa cum este ea furnizată de producător.

Tratamentul în cazul apariției unei reacții adverse alergice este foarte diferit în funcție de manifestarea clinică a acesteia, care poate fi de la un simplu prurit cutanat până la decesul prin șoc anafilactic.

Anestezicele locale topice sau injectate pot provoca reacții variind de la eritem până la necroza țesuturilor în zonele unde au fost administrate, ca urmare a mai multor factori, inclusiv realizarea mai multor puncții, modificarea presiunii hidrostatice în țesuturi sau o reacție directă a țesuturilor la anestezicul local.

În general, anestezicele topice au toxicitate mai mare decât anestezicele care se injectează. De exemplu, practica de a lăsa pacientul să-și administreze singur un anestezic topic cu rețetă la domiciliu poate conduce la dezvoltarea unor reacții adverse prin supradozare.

Reacțiile tisulare locale pot fi imediate sau întârziate cu ore sau zile. De aceea este important ca pacientul să poată apela la un medic stomatolog chiar și în timpul orelor libere (deplasarea pacientului în serviciile UPU s-ar putea să nu fie cea mai bună soluție).

Este de discutat eficiența anestezicelor locale topice utilizate intraoral pentru a ușura administrarea injectabilă a altor anestezice locale.

Lezarea secundară a buzelor poate să apară prin injectarea anesteziculului local la nivelul nervului alveolar inferior sau al altor ramuri ale trigemenului. Dacă apare o astfel de complicație, ea trebuie tratată corespunzător.

Scanned with OKEN Scanner

O incidență mai mare a leziunilor nervului lingual a fost observată pentru anumite formulări de soluții anestezice locale în comparație cu altele. Medicul al cărui pacient dezvoltă parestezie după utilizarea de soluții de anestezie locală 4% în loc de soluții 2 % ar trebui să realizeze o bună analiză beneficiu-risc pentru aceste situații.

Toxicitatea anesteziculuí local crește odată cu creșterea potenței acestuia. Există situații în care această potență ridicată conduce la amauroză tranzitorie.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente poate modifica latența, durata efectului și metabolismul anestezicelor locale. Polipragmazia complică de obicei interpretarea situației.

Medicamentele interacționează cu situsurile receptoare, iar terapia medicamentoasă se bazează pe potențarea sau inhibarea unor mecanisme fiziologice normale. Utilizarea concomitentă a altor substanțe medicamentoase poate modifica efectul, de obicei previzibil, al unui anestezic local.

S-a demonstrat de exemplu că propranololul utilizat în mod obișnuit provoacă o scădere a fluxului sangvin hepatic și astfel scade metabolismul lidocainei. Consumul cronic de alcool poate reduce eficacitatea anestezicelor locale.

Se recomandă ca după utilizarea unor anestezice locale cu potență ridicată care pot produce atât reacții adverse imediate, cât și tardive pacientul să fie pe cât posibil supravegheat. Pacientul trebuie urmărit în cabinetul medical 15-20 minute după finalizarea procedurii și înainte de a pleca de sub îngrijirea directă trebuie chestionat asupra stării sale generale.

În principiu după anestezia locală pentru proceduri stomatologice pacientul poate conduce autovehicule, fapt ce nu este valabil pentru conducătorii profesioniști de autovehicule.

În concluzie putem spune că administrarea anestezicelor locale poate evolua în timp pentru că apar situații noi cu efecte nedorite și de asemenea pot apărea substanțe nou introduse în terapie.

Ceea ce nu trebuie să se schimbe este dorința și capacitateaa medicilor stomatologi de a fi informați cu privire la ultimele date din literatura de specialitate, astfel încât să poată optimiza procesul de luare a deciziilor și planificarea tratamentului pentru pacienți, în mod individual, după o analiză realistă a riscului versus beneficiu.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Alecu M., Alecu S. – *Reacții alergice la medicamente*, Editura Medicală, București, 2002.
2. Barceloux Donald G. (with contributions by Robert B. Palmer) – *Medical Toxicology of Drug Abuse, Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*, John Wiley & Sons, Inc.Hoboken, New Jersey, 2012.
3. Coman Oana Andreia – *Farmacologie pentru asistenți medicali și balneofiziokinetoterapeuți*, Editura Medicala, 2023.
4. Corciovei Constantinescu Iosefina și colab. – *Farmacologie pentru studenții Facultății de Stomatologie* – Ediție revizuită și adăugită, Editura Info-Medica București, 2005.
5. Fulga Ion și colab. – *Farmacologie*, ediția a 2a revizuită și adăugită, Editura Medicală, București, 2020.
6. Fulga Ion – *Statinele, medicamente prototip pentru tratamentul dislipidemiei*, 2005, https://www.emcb.ro/article.php?story=20050623153237951.
7. Katzung G. Bertam, Tood W Vanderah – *Katzung`s Basic and Clinical pharmacology*, 16th edition, Lange Medical Books, McGraw Hill LLC, 2024.
8. Georgescu Corneliu-Cristian și colab. – *Farmacologie – curs*, ediția a II-a, Editura Medicală Universitară Craiova, 2013.
9. Ginghină Carmen – *Mic tratat de Cardiologie*, Editura Academiei Române, 2010.
10. Goodman and Gilman's – *The pharmacological basis of therapeutics*, 13th edition, McGraw Hill Medical New York, 2017.
11. Nechifor M. – *Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie*, Editura Glissando, Iași, 2002.
12. Pickett Frieda Atherton, Géza T. Terézhalmy – *Basic principles of pharmacology with dental hygiene applications* – first edition , Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins, 2009.
13. Scully C., Bagan J-V. – Adverse drug reactions in the orofacial region . *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, nr 15 (4): 221-239, 2004.
14. Stanley F. Malamed – *Handbook of Local Anesthesia*, 7th edition, Elsevier Inc., St. Louis, 2019.
15. Stroescu V. – *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. a VI-a, Editura Medicală, București, 1998.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Alecu M., Alecu S. – *Reacții alergice la medicamente*, Editura Medicală, București, 2002.
2. Barceloux Donald G. (with contributions by Robert B. Palmer) – *Medical Toxicology of Drug Abuse, Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*, John Wiley & Sons, Inc.Hoboken, New Jersey, 2012.
3. Coman Oana Andreia – *Farmacologie pentru asistenți medicali și balneofiziokinetoterapeuți*, Editura Medicala, 2023.
4. Corciovei Constantinescu Iosefina și colab. – *Farmacologie pentru studenții Facultății de Stomatologie* – Ediție revizuită și adăugită, Editura Info-Medica București, 2005.
5. Fulga Ion și colab. – *Farmacologie*, ediția a 2a revizuită și adăugită, Editura Medicală, București, 2020.
6. Fulga Ion – *Statinele, medicamente prototip pentru tratamentul dislipidemiei*, 2005, https://www.emcb.ro/article.php?story=20050623153237951.
7. Katzung G. Bertam, Tood W Vanderah – *Katzung`s Basic and Clinical pharmacology*, 16th edition, Lange Medical Books, McGraw Hill LLC, 2024.
8. Georgescu Corneliu-Cristian și colab. – *Farmacologie – curs*, ediția a II-a, Editura Medicală Universitară Craiova, 2013.
9. Ginghină Carmen – *Mic tratat de Cardiologie*, Editura Academiei Române, 2010.
10. Goodman and Gilman´s – *The pharmacological basis of therapeutics*, 13th edition, McGraw Hill Medical New York, 2017.
11. Nechifor M. – *Terapia antibacteriană, antifungică și antivirală în stomatologie*, Editura Glissando, Iași, 2002.
12. Pickett Frieda Atherton, Géza T. Terézhalmy – *Basic principles of pharmacology with dental hygiene applications* – first edition , Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins, 2009.
13. Scully C., Bagan J-V. – Adverse drug reactions in the orofacial region . *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, nr 15 (4): 221-239, 2004.
14. Stanley F. Malamed – *Handbook of Local Anesthesia*, 7th edition, Elsevier Inc., St. Louis, 2019.
15. Stroescu V. – *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. a VI-a, Editura Medicală, București, 1998.

16. Stroescu V și colab.- *Farmacologie* – ediția a III-a revizuită și adăugită, Editura All, București, 2001.
17. Yagiela John A. – Adverse drug interactions in dental practice: Interactions associated with vasoconstrictors. *JADA*, vol. 130: 701-708, 1999.
18. Yagiela A. John, Dowd J. Frank – Pharmacology and Terapeutics for Dentistry, 5-th Edition, Elsevier Mosby, 1998.
19. Yagiela A. John, Dowd J. Frank, Johnson S. Barton, Mariotti J.Angelo, Neidle A. Enid – Pharmacology and Therapeutics for Dentistry, 6-th Edition, Elsevier Mosby, 2011.
20. Dowd J.Frank, Johnson S. Barton, Mariotti A. – *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, 7th edition, Elsevier, Inc., 2017.
21. Walton John G., Thompson John W., Seymour Robin A. – *Textbook of Dental Pharmacology and Therapeutics*, Second Edition, Oxford Medical Publications, New York, 1994.

Scanned with OKEN Scanner

GRUPUL EDITORIAL ALL | Editura ALL

FARMACOLOGIE PENTRU STOMATOLOGIE

Lucrarea ***Farmacologie pentru stomatologie*** este adresată îndeosebi studenților Facultății de Stomatologie, ai altor facultăți sau colegii de profil și, nu în ultimul rând, medicilor stomatologi.

Farmacologia este știința care studiază medicamentul (*farmakon* în greacă), respectiv originea, structura chimică, farmacocinetica, mecanismul de acțiune, utilizarea sa în terapeutică, în același timp cu reacțiile adverse pe care acesta le poate produce asupra organismului. Farmacologia, ca știință biomedicală fundamentală, joacă un rol important în practica de stomatologie. O înțelegere cuprinzătoare a principiilor farmacologice este indispensabilă pentru profesioniștii din domeniul stomatologic, care trebuie să integreze cunoștințele despre mecanismele de acțiune, interacțiunile și reacțiile adverse ale medicamentelor cu particularitățile fiecărui pacient, în luarea corectă a deciziilor clinice.

Farmacologia este mai mult decât o listă de nume și doze de medicamente – este știința care studiază modul în care substanțele interacționează cu organismul, ca un întreg, pentru a preveni, diagnostica și trata bolile.

Subiectele de bază ale acestei cărți vor include farmacocinetica și farmacodinamia în primul rând a categoriilor de medicamente utilizate în mod obișnuit în stomatologie – cum ar fi anestezice locale, analgezice, sedative, anxiolitice, antiinflamatoare, fluoruri și diverse antimicrobiene, antiseptice și dezinfectante, alături de o prezentare sintetică a celorlalte clase de medicamente sistemice, precum și a modului în care ele pot modifica sănătatea orală sau pot influența actul stomatologic. O atenție deosebită va fi acordată prescrierii în siguranță a medicamente[illegible]ii și gestionării reacțiilor adverse la medicamente, în special a celor de la nivelul [illegible]

lei 127,00

Nu în ultimul rând, medicul stomatolog se confruntă cu [illegible]ale. Din aceste considerente, este necesară cunoașterea și înțelegerea acțiunii medicamentelor asupra organismului ca un întreg, astfel încât să se poată aplica tratamentul cel mai eficient în situația clinică apărută.

Înțelegerea farmacologiei este esențială în stomatologie, nu doar pentru a prescrie medicamente în condiții de siguranță, dar și pentru a lua decizii clinice corecte, în cunoștință de cauză, care pot afecta direct sănătatea pacienților.

Având în vedere multiplele provocări care se află în fața medicului practician, atât generalist, cât și stomatolog, legate de actul medical și de posibilele sale implicații medico-legale, la finalul acestei lucrări s-a introdus un capitol special ce tratează unele aspecte legislative privind responsabilitatea medicală la administrarea de medicamente în stomatologie.

Autorii speră ca această nouă carte să constituie un sprijin real în aprofundarea cunoștințelor de farmacologie de către studenții și medicii stomatologi.

www.all.ro
ISBN 978-606-587-627-9
9 786065 876279

Scanned with OKEN Scanner